

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO
ALEGRE – UFCSPA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM
PEDIATRIA: ATENÇÃO À SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE**

Luiza Salgado Nader

**Avaliação da Resposta aos
Inibidores de Bomba de Prótons em
Pacientes Pediátricos com Esofagite
Eosinofílica**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Porto Alegre

2024

Catalogação na Publicação

salgado nader, luiza

Avaliação da Resposta aos Inibidores de Bomba de
Prótons em Pacientes Pediátricos com Esofagite
Eosinofílica / luiza salgado nader. -- 2024.
72 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de
Pós-Graduação em Pediatria, 2024.

Orientador(a): Dra Cristina Helena Targa Ferreira.

1. esofagite eosinofílica. 2. Pediatria. 3.
Eosinofilia esofágica responsiva a inibidor de bomba de
próton. 4. Inibidor de bomba de próton. 5. Remissão
histológica. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados
fornecidos pelo(a) autor(a).

Luiza Salgado Nader

**Avaliação da Resposta aos Inibidores de Bomba de Prótons em Pacientes
Pediátricos com Esofagite Eosinofílica**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Saúde da
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre, como requisito parcial para
a obtenção do título de Mestre em Ciências
da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Helena Targa Ferreira

Porto Alegre

2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família e à minha orientadora.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Profa. Dra. Cristina Targa, por todo o incentivo, apoio e disponibilidade. Por compartilhar seus conhecimentos e dar tanta oportunidade de crescimento profissional. E, especialmente, por ser muito mais do que uma orientadora para mim.

À patologista Dra. Mariana Coelho, por todo empenho, dedicação e envolvimento com o estudo.

Aos meus colegas da Gastroenterologia pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio cuja contribuição foi fundamental para a realização deste estudo.

Aos meus pais, por serem meus maiores exemplos, dando-me sempre todo apoio, suporte e incentivo. Essa conquista também é de vocês.

RESUMO

Introdução: Esofagite eosinofílica (EoE) é uma entidade recentemente reconhecida, na qual evidências substanciais documentaram que os inibidores de bomba de prótons (IBPs) reduzem a eosinofilia esofágica em crianças, adolescentes e adultos, com vários mecanismos que potencialmente explicam o efeito do tratamento. No Brasil, desconhecemos estudos que avaliem prospectivamente as taxas de resposta clínica e terapêutica. **Objetivo:** Determinar prospectivamente a resposta clínica e terapêutica dos IBPs em pacientes pediátricos com EoE em um centro no sul do Brasil. **Material e métodos:** Ensaio clínico, prospectivo, aberto, conduzido em um hospital pediátrico no sul do Brasil. Pacientes com diagnóstico de EoE receberam tratamento com esomeprazol/omeprazol na dose de 1mg/kg/dose duas vezes ao dia, por 8 a 12 semanas, quando foi repetida a endoscopia com biópsias. Foram considerados respondedores a IBP os pacientes que apresentaram biópsias esofágicas com 15 ou menos eosinófilos por campo de grande aumento (cga). Foram analisados e comparados dados demográficos, clínicos, endoscópicos e histológicos pré e pós-tratamento. **Resultados:** 27 pacientes (74,1% meninos), com média de idade (+/- desvio-padrão) de 8 anos (+/-4) foram incluídos. Dezenove pacientes (70,3%) foram considerados respondedores a IBP: Seis pacientes – 22,2% – apresentaram resposta completa (menor ou igual a 5 eos/cga) e 13 – 48,1% – resposta parcial (entre 5 e 15 eos/cga). Comparando os grupos respondedor e não respondedor, o único sintoma com diferença estatística foi a recusa alimentar, sendo mais prevalente no grupo não respondedor (87,5% vs 26,3%, $P=0.008$). Não houve diferença estatística na história de atopia e nos escores endoscópicos. Ao comparar os achados histológicos dos dois grupos na endoscopia pós-tratamento, os respondedores a IBP mostraram maior tendência a reduzir a hiperplasia da célula basal ($p=0,06$) e edema intercelular ($p=0,08$). **Conclusões:** Nesta população de crianças e adolescentes com EoE no sul do Brasil, a maioria dos pacientes apresentou altas taxas de resposta histológica, endoscópica e clínica ao tratamento com IBP.

Palavras-chave: Esofagite eosinofílica. Pediatria. Eosinofilia esofágica responsiva a inibidores de bomba de prótons. Inibidores de bomba de prótons. Remissão histológica.

ABSTRACT

Introduction: Eosinophilic esophagitis is a newly recognized entity, in which substantial evidence documented that PPIs reduce esophageal eosinophilia in children, adolescents, and adults, with several mechanisms potentially explaining the treatment effect. In Brazil, we are not aware of studies that prospectively evaluate the clinical and therapeutic response rate. **Objectives:** The aim of this study was to determine prospectively the clinical and therapeutic response to PPIs in pediatric patients with EoE at a center in southern Brazil. **Methods:** This clinical, prospective, open trial study conducted in a pediatric hospital in southern Brazil. Patients with the diagnosis of EoE received treatment with esomeprazole/omeprazole 1mg.kg per dose twice daily for 8-12 weeks and the endoscopy was repeated. Patients who had 15 or less eosinophils in the post-treatment biopsy were considered as responders. **Results:** 27 patients (74,1% boys) were evaluated. The mean age (+- standard deviation) was 8 years (+-4). Nineteen patients (70,3%) were considered as responders to PPI treatment: 6 patients – 22,2% - with complete response (5 or less than 5 eos/hpf) and 13- 48,1% - with partial response (>5 and <15 eos/hpf). Comparing the responder and non-responder groups at presentation, the only presenting symptom that had a statistical difference was food refusal, being more prevalent in the non-responder group (87,5% vs 26,3%, $P=0.008$). There was no statistical differences in history of atopy and endoscopic scores. When comparing histological findings of the two groups in the post treatment endoscopy, PPI responders showed a greater tendency to decrease basal cell hyperplasia ($P=0,06$) and intercellular edema ($P=0.08$). **Conclusions:** In this population of children and adolescents with EoE in Southern Brazil, the majority of patients had high rates of histological, endoscopic and clinical response response to PPI treatment.

Keywords: Eosinophilic esophagitis. Pediatrics. Proton-pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia. Proton-pump inhibitor. histological remission.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	REVISÃO DE LITERATURA	10
2.1	EOE E EOSINOFILIA ESOFÁGICA RESPONSIVA A IBP (PPI-RE)	10
2.2	DIAGNÓSTICO DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	12
2.3	EOSINÓFILOS NO TUBO DIGESTIVO	12
2.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	13
2.5	ACHADOS ENDOSCÓPICOS DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA.....	13
2.5.1	SCORE ENDOSCÓPICO DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA.....	14
2.6	ACHADOS HISTOLÓGICOS DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA.....	17
2.7	TRATAMENTO DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	18
2.7.1	INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS	18
2.7.2	CORTICOSTEROIDES	20
2.7.3	OUTROS MEDICAMENTOS.....	20
2.7.4	DIETAS	21
2.7.5	DILATAÇÃO ENDOSCÓPICA.....	22
2.7.6	DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	22
2.7.7	ESTUDOS PROSPECTIVOS AVALIANDO A RESPOSTA A INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS NA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA PEDIÁTRICA.....	23
3	JUSTIFICATIVA.....	26
4	OBJETIVOS	27
4.1	GERAL	27
4.2	ESPECÍFICOS	27
5	HIPÓTESES	28
6	REFERÊNCIAS.....	29
7	ARTIGO.....	38
8	CONCLUSÃO	55
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	56
	APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO	59
	APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS.....	61
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	64
	ANEXO B- NORMAS DA REVISTA – ARTIGO	68

1 INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica é uma enfermidade que vem sendo cada vez mais reconhecida, apresentando um aumento de sua frequência nas últimas duas décadas. Ela foi descrita inicialmente no final da década de 1970, sendo identificada como uma condição clínica distinta em 1993(1,2). Efetivamente, ela caracteriza-se pela presença de infiltrado eosinofílico no esôfago, sem comprometimento de outros segmentos do trato gastrointestinal (3,4).

Esofagite eosinofílica (EoE) é, portanto, uma enfermidade crônica, inflamatória e imunomediada, caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e histologicamente pela presença de infiltrado eosinofílico no esôfago – definido por $> \text{ou} = 15$ eosinófilos por campo de grande aumento (eos/cga) na biópsia esofágica, em pacientes sem outras causas de eosinofilia esofágica(5).

Nesse sentido, o diagnóstico de EoE deve ser feito quando o paciente apresenta sintomas de disfunção esofágica e pelo menos 15 eos/cga na biópsia esofágica, em pacientes sem outras causas de sintomas e/ou eosinofilia esofágica (5).

Observa-se um aumento global de prevalência da EoE nos últimos anos (6–9), com uma estimativa recente de quatro casos/100.000 habitantes (9,10). Esse incremento de prevalência e de incidência deve-se a um aumento real da doença e é resultado de uma maior conscientização (8,11).

Convém ressaltar que a primeira série de casos pediátricos no Brasil foi publicada em 2007, quando foi relatada a experiência em dois serviços de referência em Curitiba e Porto Alegre (12).

A EoE e a DRGE são as causas mais prevalentes de doenças esofágicas na faixa etária pediátrica, sendo a EoE causa comum de sintomas esofágicos crônicos ou recorrentes, e de disfagia e impactação alimentar em crianças e adolescentes (13,14).

A EoE tem sido observada em diferentes grupos étnicos, com maior prevalência na raça branca, podendo acometer pacientes de qualquer idade(15). Em pediatria, essa doença acomete principalmente sujeitos em idade escolar, com pico de incidência ao redor dos 10 anos de idade e com maior predominância no sexo masculino (16).

É interessante mencionar que existem evidências que sugerem a interação de fatores ambientais e predisposição genética como fatores associados a EoE(13,17).

Nessa perspectiva, a relação entre EoE e alérgenos alimentares poderia ser explicada pela melhora da maioria dos pacientes com dietas de exclusão ou de eliminação, reforçando o papel da alergia alimentar no desencadeamento do processo imunológico. O papel de aeroalérgenos também tem sido investigado(18,19).

Uma variedade de mediadores inflamatórios e fatores de transcrição, que atuam no recrutamento de eosinófilos para o esôfago, têm sido estudados, incluindo CD25, STAT-5, STAT-6, IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina-1, eotaxina-2 e eotaxina-3(20,21). O exame da mucosa esofágica revela expressão elevada de IL-5 que atua como um importante fator de crescimento eosinofílico, possivelmente mantendo a infiltração tecidual (22). Os níveis de eotaxina-3 estão correlacionados às contagens de eosinófilos e mastócitos, demonstrando-se um aumento da expressão do gene que codifica a eotaxina-3 em pacientes com EoE(23).

Os sintomas da EoE em crianças variam em relação à idade(7): ou seja, os lactentes e crianças menores podem apresentar sintomas mais inespecíficos, como dificuldades alimentares, vômitos, dor abdominal, engasgos, baixo ganho ponderal, regurgitação e dificuldade na introdução de alimentos sólidos. Em contrapartida, as crianças maiores e adolescentes apresentam, no geral, sintomas mais específicos e semelhantes aos adultos que são disfagia e impactação alimentar, podendo apresentar também vômitos e dor abdominal (7,10,11,15,24).

Atualmente, a EoE é a principal causa de disfagia e impactação alimentar em crianças. Os pacientes portadores de EoE se caracterizam por distúrbios alimentares frequentes(5,9,14,25,26).

Apesar dos avanços na compreensão da EoE, até recentemente, nenhuma agenda havia sido aprovada pela *Food and Drug Agency* (FDA) para tratar a EoE. Os IBPs e os corticosteroides locais, deglutidos, têm sido utilizados como tratamento, assim como as dietas de exclusão. Recentemente, houve a aprovação do Dupilumabe, um agente biológico, para casos inflamatórios e estenóticos mais graves em pacientes maiores de 12 anos(27).

Alguns tratamentos emergentes estão surgindo no horizonte com a esperança de melhores resultados, mas ainda não os temos disponíveis para crianças no Brasil. As terapias anti-inflamatórias padrão para o tratamento da EoE incluem os IBPs, corticosteroides tópicos deglutidos, dietas de eliminação e dilatação esofágica no caso

de doença estenosante. No entanto, essas terapias são empíricas, limitadas e as taxas de resposta estão abaixo do ideal(28).

Existem poucos estudos que avaliam a real taxa de resposta à terapia com IBP em crianças com EoE. No Brasil, não temos conhecimento de nenhum estudo que avalie essa taxa prospectivamente. Em nosso país, o tratamento com IBP pode ser mais viável do que a dieta de eliminação ou corticoide, que são utilizados empiricamente.

Por isso, o objetivo principal deste estudo é avaliar a resposta terapêutica aos IBPs em pacientes pediátricos com EoE em um centro pediátrico do Sul do Brasil. Já o objetivo secundário é avaliar associações demográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas da resposta aos IBPs.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EOE E EOSINOFILIA ESOFÁGICA RESPONSIVA A IBP (PPI-RE)

Os critérios diagnósticos iniciais de EoE basearam-se no conceito de que a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a EoE eram distúrbios mutuamente exclusivos e, até 2017, as diretrizes de consenso exigiam a falta de resposta ao IBP para confirmar o diagnóstico de EoE(29,30). No entanto, a correlação entre DRGE e EoE parece ser mais complexa porque ambas doenças podem responder ao tratamento com IBP(31).

É intrigante perguntar: por que uma doença imunomediada responderia a um medicamento supressor ácido? Estudos relataram que pacientes com sintomas semelhantes aos da DRGE e eosinofilia esofágica significativa responderam ao tratamento com IBP(25,32–34). Isso pode ser explicado, em parte, pelos efeitos anti-inflamatórios dos IBPs não relacionados à supressão ácida, com inibição de citocinas Th2 e produção de eotaxina-3, conforme demonstrado em estudos prévios(35,36). Esse mecanismo, juntamente com a melhora da proteção de barreira, torna os IBPs uma forma eficaz de tratamento para alguns casos de EoE(37).

Dessa forma, é difícil prever se um paciente com eosinofilia esofágica responderá ou não a um IBP. Na verdade, os fenótipos clínicos, endoscópicos e histológicos dos respondedores e não respondedores ao IBP e os resultados da monitorização do pH esofágico, mostraram-se indistinguíveis(6,34,35). Esses achados levaram à criação de um novo termo: PPI- REE (eosinofilia esofágica responsiva ao inibidor da bomba de prótons do inglês *proton pump inhibitor responsive eosinophilia*). Essa denominação foi utilizada para definir um grupo de pacientes com sintomas típicos de EoE, infiltração eosinofílica esofágica e resposta clínica e histológica ao IBP(31).

No geral, tanto em adultos como em crianças, excluindo as séries de casos individuais, as taxas de resposta histológica aos IBPs variaram de 23% a 83%, e as taxas de resposta clínica de 23% a 82%(25). Esses achados sugeriram que alguns pacientes com PPI-REE podem, de fato, ter EoE(31,38). Com isso, em 2018, foram publicados os novos critérios diagnósticos de EoE, não sendo recomendado mais a realização do teste terapêutico com IBP para o diagnóstico de EoE, e, sim, considerar essa medicação para tratamento inicial da doença(5).

Gutiérrez-Junquera *et al.* (6) publicaram uma série prospectiva em 2016, onde foram avaliados 56 crianças e adolescentes com suspeita de EoE, estimando a resposta ao uso de IBP. Quase 70% dessas crianças responderam clínica e histologicamente à terapia com IBP. No entanto, nem as características clínicas, endoscópicas ou histológicas, nem os resultados da monitorização do pH foram capazes de prever a resposta à terapia com IBP. Essa foi a primeira série prospectiva em crianças demonstrando que, em comparação com estudos em adultos, até 50% dos pacientes pediátricos podem alcançar remissão clínica e histológica com terapia com IBP. Quatorze dessas crianças, respondedoras a IBP, foram acompanhadas por 12 meses com doses mais baixas de IBPs, e a resposta clínica e histológica sustentada foi alcançada em 11 delas (78,6%).

Alem disso, em 2023, os mesmos autores publicaram um trabalho mostrando que, das 356 crianças com EoE, 178 (51,4%) apresentaram remissão clínica e histológica com tratamento de indução com altas doses de IBP. Nessas crianças responsivas à IBP, a terapia de longo prazo com IBP com uma estratégia de redução da dose manteve uma remissão histológica sustentada em 68,5% (n=108) e 85,3% (n=34) aos sete e aos 16 meses, respectivamente(39).

Molina-Infante *et al.* (38), em artigo de revisão, sugeriram que o termo “eosinofilia esofágica responsiva ao inibidor da bomba de prótons” é um descritor de doença inadequado, baseado na resposta a um único medicamento e, portanto, deve ser desconsiderado. Segundo esses autores, pacientes com responsividade ao IBP talvez devam ser considerados dentro do mesmo espectro da EoE. Esse grupo é fenotipicamente indistinguível de pacientes semelhantes que não respondem aos IBPs(31,38).

Esses achados e outros fornecem evidências de que pacientes com PPI-REE apresentam sobreposição significativa com EoE, e que esses pacientes representam um *continuum* dos mesmos mecanismos alérgicos patogênicos subjacentes à EoE. Isso apoia ainda mais a eliminação do termo PPI-REE(31,38).

De acordo com as diretrizes de EoE, publicadas em 2017, foi sugerido que a PPI-REE e a EoE estão no mesmo espectro e que os IBPs devem ser considerados o primeiro passo no tratamento de pacientes com sintomas de disfunção esofágica e eosinofilia esofágica (31).

Indiscutivelmente, os critérios diagnósticos de EoE estão em constante evolução(31,33). Novas evidências mostram que a correlação entre infiltração

eosinofílica esofágica e DRGE está se tornando cada vez mais complexa, mas ainda há uma falta de estudos bem conduzidos que avaliem a real taxa de resposta à terapia com IBP em crianças com EoE (38).

2.2 DIAGNÓSTICO DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Atualmente, o diagnóstico de EoE é clínico, endoscópico e histológico. Deve haver manifestações clínicas de disfunção esofágica e contagem ≥ 15 eos/cga na área de maior densidade eosinofílica, em uma ou mais amostras teciduais(9,15). Recomenda-se a coleta de biópsias (quatro fragmentos) do esôfago médio-proximal e distal nas regiões mais afetadas por alterações endoscópicas, e pelo menos uma avaliação das mucosas de estômago e duodeno para afastar eosinofilia em outro sítio do trato gastrointestinal(5,9,24,31). A Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com biópsia é essencial para o diagnóstico. A presença ou ausência de DRGE e a resposta ao tratamento com IBPs não são mais critérios de exclusão diagnóstica de EoE(29,31).

2.3 EOSINÓFILOS NO TUBO DIGESTIVO

Em condições habituais e não patológicas, o trato gastrointestinal é o único órgão não hematopoiético que contém eosinófilos. Em indivíduos saudáveis, quantidades variáveis de eosinófilos podem ser encontradas na maior parte do trato gastrintestinal, com exceção do esôfago(16).

Independentemente do segmento avaliado, a maior concentração de eosinófilos se localiza na lâmina própria, em comparação com a superfície epitelial e com o epitélio das criptas e das glândulas. Não existe consenso uniforme em relação à quantidade e à distribuição de eosinófilos no trato gastrointestinal de pacientes pediátricos, sem doença concomitante, o que torna o diagnóstico das doenças eosinofílicas um desafio(40,41).

Em outras enfermidades ou condições (por exemplo: doença celíaca, doença do refluxo gastroesofágico, doença inflamatória intestinal, linfoma, infecção parasitária e fúngica, lesão cáustica etc.) pode-se identificar a presença de eosinófilos no esôfago e a abordagem clínica detalhada é fundamental para estabelecer seu diagnóstico(42,43).

2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

As manifestações clínicas da EoE variam em relação à idade. Ainda não está claro se isso se deve pela capacidade do paciente em expressar seus sintomas ou se seria por uma progressão da doença (44). Os lactentes e pré-escolares apresentam sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos, dor abdominal, recusa alimentar, engasgos, baixo ganho ponderal e dificuldade na introdução de alimentos sólidos. Já em crianças maiores e em adolescentes os sintomas são mais específicos, semelhantes aos dos adultos: disfagia, impactação de alimentos, podendo ocorrer também vômitos e dor abdominal (11). Evidências atuais em pacientes pediátricos mostram que a progressão da doença com o tempo e sem o tratamento pode fazer com que haja um remodelamento esofágico e fibrose, o que se expressa clinicamente com disfagia e impactação alimentar no esôfago(7).

Os sintomas de EoE podem ser semelhantes aos sintomas da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), especialmente nos lactentes e pré-escolares que apresentam sintomatologia inespecífica. Isso faz com que seja um desafio o diagnóstico diferencial dessas duas entidades. Em torno de 5-10% dos pacientes pediátricos com sintomatologia de DRGE apresentam, na verdade, EoE. Por isso, pacientes pediátricos que não apresentam, ou, apresentam resposta parcial ao tratamento para DRGE, devem ser investigados para EoE(45).

Algumas publicações recentes trazem importantes avanços no esforço de normatizar os métodos de avaliação da doença. Uma escala de sintomas aplicada a pais e crianças com EoE (*Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score – PEESS v2.0*) foi desenvolvida para avaliação dos sintomas de disfagia, sinais de DRGE, náuseas/vômitos e dor (46). A escala gera um escore numérico capaz de mensurar os sintomas no diagnóstico e no acompanhamento do tratamento. Esse instrumento foi traduzido e adaptado culturalmente para a língua portuguesa do Brasil e recentemente publicado(47).

2.5 ACHADOS ENDOSCÓPICOS DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Os achados endoscópicos incluem: anéis concêntricos fixos e/ou transitórios, exsudato granular, sulcos ou estrias verticais, edema com apagamento da trama vascular, estreitamento do calibre esofágico, estenoses e friabilidade da mucosa tipo “papel crepom”(5,7,8). Esses achados endoscópicos são classificados em dois

fenótipos: o inflamatório; e o fibroestenossante. As alterações endoscópicas que diferenciam o perfil inflamatório e fibroestenótico estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Sinais endoscópicos que caracterizam os perfis inflamatório e fibroestenótico da Escala de Referência Endoscópica para EoE (EREFS)

Perfil Inflamatório	Perfil Fibroestenótico
Exsudato	Anéis fixos – traquealização
Anéis transitórios – felinização	Estenoses
Edema	Redução do calibre esofágico
Estrias verticais	Esôfago em “papel crepom”

Fonte: Adaptado de Morais *et al.* (7)

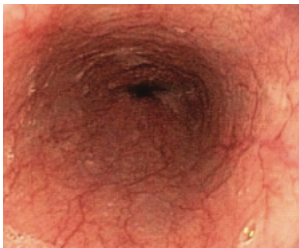
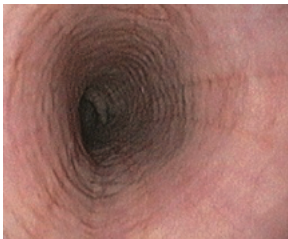
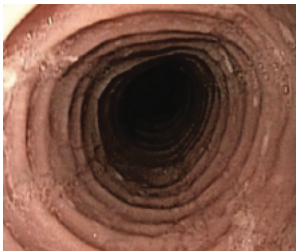
O fenótipo inflamatório é o mais comum na faixa etária pediátrica, sendo o estenosante mais comum em adultos(13,48). Porém, não necessariamente, o último seria a evolução do primeiro, mas, pensa-se que uma inflamação crônica possa levar a um remodelamento fibroso da parede do esôfago, com deposição de colágeno(13,15). É importante ressaltar que a ausência de alterações endoscópicas em pacientes com EoE pode ocorrer em 17% dos casos em estudos retrospectivos, e em 7% dos pacientes avaliados em estudos prospectivos(8,49). Por isso, as amostras de biópsia esofágica devem ser obtidas em todos os casos em que a EoE é uma possibilidade clínica (mesmo quando a aparência endoscópica é normal)(5,9,50,51).

2.5.1 ESCORE ENDOSCÓPICO DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Hirano *et al.* desenvolveram uma escala de referência para os achados endoscópicos de EoE (*EREFS-Endoscopic Reference Score*), que é capaz de gerar um escore numérico para auxiliar no diagnóstico, nas características fenotípicas da doença (se inflamatória ou fibroestenótica) e avaliar a resposta ao tratamento(51) conforme o Quadro 1. Esse escore tende a diminuir especialmente naqueles pacientes que mostram uma melhora após o tratamento(8,48,51).

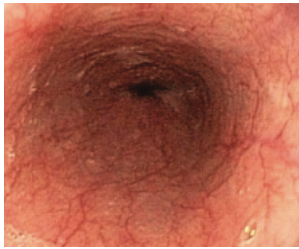
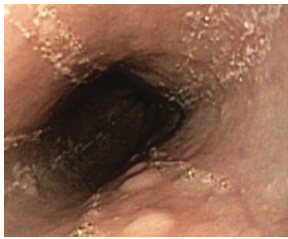
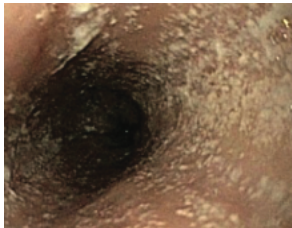
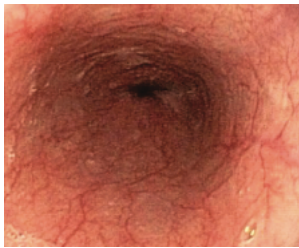
Estudos recentes mostraram uma boa acurácia diagnóstica na presença dos sinais endoscópicos e uma redução do escore nos pacientes tratados e que apresentam melhora histológica pós-tratamento(7).

Quadro 1 – Classificação original da Escala de referência endoscópica para Esofagite Eosinofílica (EREFS)

Sinais maiores	
Anéis fixos (Traquealização) – anéis concêntricos, esôfago ondulado, anéis circulares ou esôfago em anéis	
Grau 0: nenhum	
Grau 1: leve (sulcos circunferências sutis)	
Grau 2: moderado – anéis distintos que não impedem a passagem do aparelho	
Grau 3: grave – anéis distintos que impedem a passagem do aparelho	

Continuação

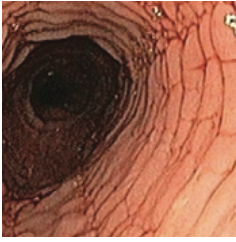
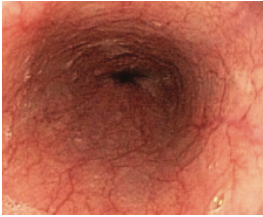
Continuação

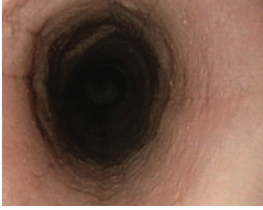
Exsudatos – manchas brancas ou placas	
Grau 0: nenhum	
Grau 1: leve (< 10% da área de superfície do esofágica)	
Grau 2: grave (> 10% da área de superfície do esôfago)	
Estrias – linhas verticais, sulcos longitudinais	
Grau 0: nenhum	

Continuação

Continuação

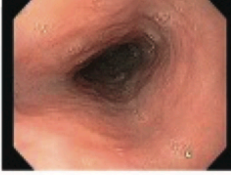
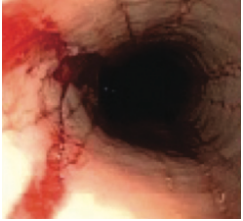
Grau 1: leves (sem profundidade visível)

Grau 2: grave (com profundidade mucosa)

Edema – diminuição do padrão vascular, palidez mucosa
Grau 0: (trama vascular visível)

Grau 1: (perda de nitidez da trama vascular)

Grau 2: Grave (ausência da trama vascular)


Continuação

Continuação

Estenoses
Grau 0: ausente
Grau 1: presente
Sinais menores
Anéis transitórios (felinização): anéis concêntricos observados espontaneamente ou durante eructação, ânsia de vômito ou deglutição que desaparecem com a insuflação.
Grau 0: ausente
Grau 1: presente
 
 
Insuflação
Estreitamento do calibre do esôfago – redução do diâmetro da maior parte do esôfago tubular
Grau 0: ausente
Grau 1: presente
 


Fonte: Adaptado de Moraes *et al.* (7)

2.6 ACHADOS HISTOLÓGICOS DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Com relação ao critério histológico considerado para EoE, utiliza-se a contagem de 15 eos/cga no esôfago ou mais, e ausência de eosinofilia nos outros segmentos analisados do estômago e duodeno. Na pediatria, estima-se que o valor normal de eosinófilos no estômago seja de até 10 eos/cga no antro e 9 eos/cga no corpo gástrico. Já no duodeno, esse valor varia entre 10-20 eos/cga(52,53). Porém, o diagnóstico da EoE baseado apenas na contagem de eosinófilos apresenta limitações, pois a distribuição dos eosinófilos no epitélio ocorre de forma heterogênea. As outras alterações histológicas encontradas em pacientes com EoE são: hiperplasia da camada basal epitelial; abscesso ou agregado eosinofílico no epitélio; alinhamento superficial de eosinófilos no terço superior do epitélio; dilatação dos espaços intercelulares das células epiteliais; alterações tintoriais das células do epitélio superficial; presença de disqueratose epitelial; espessamento de fibras de tecido conjuntivo na lâmina própria; presença de microabscessos eosinofílicos e fibrose(7). Sendo assim, essas outras alterações encontradas no tecido foram reunidas em um sistema de escore histológico (*EoE-specific histologic scoring system – EoEHSS*) que propõe mensurar os achados em intensidade e extensão e ampliar a acurácia da análise (54) conforme o quadro 2.

As três escalas (sintomas, endoscópicas e histológicas) são utilizadas em ensaios clínicos com o objetivo de mensurar as alterações da EoE. No entanto, a validação dos escores para o diagnóstico e acompanhamento da atividade da doença ainda não foram padronizados na população pediátrica. O último *guideline*, recentemente publicado, atribui aos instrumentos um papel coadjuvante, mas sem dispensar a contagem de eosinófilos intraepiteliais como fator primordial para definição do diagnóstico e atividade da doença (31).

Quadro 2 – Sistema de Escore Histológico de EoE

Alterações histológicas	Escore	0	1	2	3	Total ou Não aplicável	Escore máximo
Hiperplasia camada basal		Nenhum	<33% epitélio	33-66% epitélio	>66% epitélio		3
Eosinófilos intraepiteliais		Nenhum	<15 eos/CGA	15-59 eos/CGA	>60 eos/CGA		3
Abscesso eosinofílico		Nenhum	4-9 eos	10-20 eos	>20 eos		3
Eosinófilos Camada superficial		Nenhum	≤4 eos	5-10 eos	>10 eos		3
Edema intercelular		Nenhum	400x aumentos	200x aumentos	100x aumentos		3
Alteração epitelial superficial		Nenhum	0 eos	Alguns eos	Exsudato		3
Células disceratóticas		Nenhum	1	2-5	≥5		3
Fibrose lâmina própria		Nenhum	<33%	33-66%	>66%		3
Total							24

Fonte: Adaptado de Collins *et al.* (54)

2.7 TRATAMENTO DA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

O tratamento do EoE pode utilizar inibidores de bomba de prótons (IBPs), corticosteroides (tópicos ou sistêmicos), dietas de eliminação e dilatações esofágicas, quando houver estenose(10,14).

Existem variações na gravidade e nas taxas de resposta em diferentes grupos de pacientes, e as opções terapêuticas oferecidas podem ser mais viáveis em diferentes grupos de pacientes. As diferentes características ambientais e clínicas de cada grupo de pacientes também devem ser consideradas. Análises clínicas e genéticas revelaram que a EoE, como outras doenças inflamatórias crônicas, possui múltiplos fenótipos (19,55).

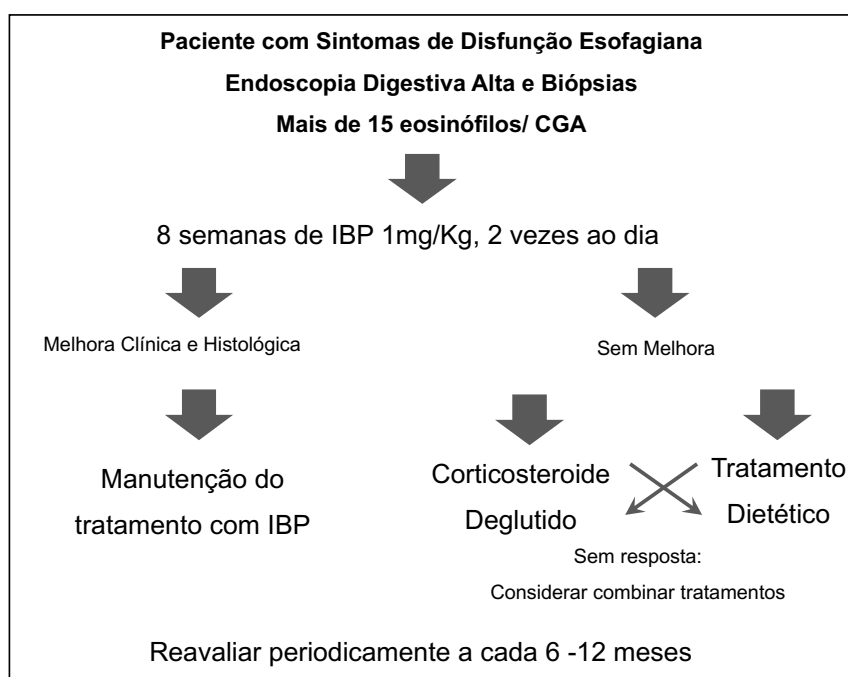
2.7.1 INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

Os IBPs podem ser atualmente considerados a primeira opção terapêutica para EoE (5,7,19,56). Eles podem auxiliar o grupo de pacientes menos graves e principalmente as crianças, pois esses pacientes passarão por diferentes estágios de

seu desenvolvimento. A segurança e a facilidade de administração dos IBPs podem torná-los uma boa opção terapêutica de primeira linha, especialmente dada a falta de uma formulação de corticosteroides deglutidos aprovada no Brasil (19,55).

A dose preconizada para EoE é de 1 a 2 mg/kg/dose de 12/12 horas. Em geral, utiliza-se 1 mg/kg/dose de 12/12 horas, por 8 a 12 semanas, quando deve ser repetida a endoscopia. Se as biópsias dessa endoscopia mostrarem redução dos eosinófilos abaixo de 15 eos/cga, o paciente pode ser mantido somente com IBP e tentar-se reduzir a dose para uma vez ao dia. Se nessa segunda endoscopia as biópsias mostrarem ainda mais de 15 eos/cga, o próximo passo será dieta ou corticoide. Caso o paciente ficar bem clinicamente e com menos de 15 eos/cga, repete-se a endoscopia em um período que varia de seis meses a um ano de tratamento. A Figura 1 mostra a sugestão atual e o tratamento da EoE.

Figura 1 – Sugestão de manejo da EoE



Fonte: Adaptado de Moraes *et al.* (7)

2.7.2 CORTICOSTEROIDES

Os corticoides sistêmicos são eficazes no tratamento da EoE e induzem resposta clínica e histológica. Entretanto, devido ao seu perfil de efeitos colaterais, esses medicamentos devem ser considerados em situações de maior gravidade dos sintomas e por um curto período. Especialmente porque a recidiva após a sua suspensão faz com que seja necessário repetir seu uso, com maior chance de desenvolvimento de efeitos colaterais(31,54).

O uso de corticosteroides tópicos e deglutidos (fluticasona e budesonida) tem demonstrado boa resposta clínica e histológica e vantagens em relação à segurança e eficácia quando comparados aos corticoides sistêmicos (57–59). A apresentação é a mesma utilizada no tratamento da asma, sendo administrada de forma que o paciente degluta o medicamento. As preparações que adaptam a medicação para a forma viscosa deglutida (por exemplo: budesonida misturada com sucralose) parecem atingir maior eficácia do que a forma em aerossol, por permitir um maior tempo de contato da substância com a mucosa esofágica (60). Os pacientes devem evitar a ingestão de alimentos e líquidos por pelo menos 30 a 60 minutos após o uso da medicação para favorecer esse contato (58,61). As dosagens para crianças ainda apresentam amplas variações nos estudos publicados(59). Em consenso publicado recentemente, são sugeridas doses pediátricas de fluticasona de 880-1760 mcg/dia na indução e de 440-880 mcg/dia na manutenção, dividido em duas doses. A dose de budesonida sugerida é de 1-2mg/dia na indução e 1mg/dia na manutenção. A dose diária de ambos os medicamentos é dividida em duas administrações diárias(31).

A eficácia dos corticosteroides tópicos no tratamento da EoE avaliada em vários ensaios clínicos e resumida em meta-análises indica que a budesonida e o propionato de fluticasona são significativamente superiores ao placebo, tanto na diminuição da infiltração de eosinófilos na mucosa esofágica como na melhora dos sintomas(14).

Uma meta-análise mostrou que os corticosteroides tópicos parecem ser eficazes na indução da remissão histológica, mas podem não ter impacto significativo na melhora dos sintomas em pacientes com EoE(62).

2.7.3 OUTROS MEDICAMENTOS

Outros medicamentos com melhor perfil de segurança a longo prazo foram testados em pacientes com EoE.

O uso de antagonista de receptor de leucotrienos (Montelukast) foi avaliado como uma opção terapêutica, mas estudos recentes demonstraram que esse agente não é eficaz na redução da infiltração eosinofílica esofágica (63,64).

O uso de biológicos tem sido cada vez mais estudado no tratamento da EoE. O uso de mepolizumabe e reslizumabe, dois anticorpos anti-L5, demonstraram ser efetivos e reduzir a eosinofilia esofágica e periférica, porém sem significativa melhora na redução dos sintomas (65–67). O uso de anticorpo anti-IgE, Omalizumabe, demonstrou melhora dos sintomas em dois ensaios clínicos abertos. Como os pacientes foram mantidos com suas terapias convencionais para EoE, a melhora pode ter se dado por um efeito placebo(68,69).

Devido à expressão aumentada de TNF- α nas células epiteliais do esôfago na EoE, o infliximabe, um anticorpo anti-TNF- α , foi estudado em pacientes com EoE, porém com falta de sucesso tanto na melhora clínica quanto na histológica(70).

Apesar dos avanços na compreensão da EoE e nos estudos para alternativas medicamentosas, até recentemente nenhum medicamento havia sido aprovado pela *Food and Drug Agency* (FDA) para tratar EoE. Recentemente, em 2023, o Dupilumabe foi aprovado, um agente biológico para casos do fenótipo inflamatório e estenosante mais graves em pacientes acima de 12 anos(28). Alguns tratamentos emergentes surgem no horizonte na esperança de melhores resultados, mas ainda não temos disponíveis para crianças em nosso país(27).

2.7.4 DIETAS

Existem atualmente três opções para o manejo dietético da EoE como será possível verificar. A primeira é a dieta elementar (fórmulas de aminoácidos) exclusiva por seis a oito semanas. Nesse tipo de dieta, a grande maioria (97%) dos pacientes com EoE responde, com resolução dos sintomas e melhora histológica. Nesses pacientes, depois da melhora clínica, os alimentos podem ser reiniciados gradualmente com acompanhamento clínico e endoscópico(18,71). A rápida resolução dos sintomas com a dieta elementar é muito animadora e pode ser utilizada para a melhora do paciente. No entanto, a palatabilidade, o preço e a necessidade de grandes volumes de dieta ainda são potenciais obstáculos para a modalidade de tratamento. Em muitos pacientes, é preciso utilizar sondas nasogástricas, a fim de receber a quantidade adequada de fórmula de aminoácidos(72).

Outra opção de tratamento dietético é a restrição de alimentos baseada em testes alérgicos (IgE para alimentos esoeíficos, *Prick* teste e *Atopy Patch Test*). Apenas os alimentos identificados como potencialmente alergênicos são retirados da dieta(18). Observa-se uma remissão histológica em 48% das criança e 32% dos adultos com essa abordagem(71,73,74).

A terceira opção é a dieta com eliminação dos alérgenos mais comuns – leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim e frutos do mar (dieta de exclusão dos seis alimentos). Pode-se optar ainda por dieta de exclusão de quatro alimentos (leite, trigo, soja e ovo), ou mesmo de um alimento específico, em geral, leite de vaca(73–75). A taxa de remissão histológica após a dieta de retirada dos seis alimentos alergênicos foi de 73% em crianças e 71% em adultos(74). Estudos com a dieta de eliminação de quatro alimentos relataram taxas de remissão de 64% em crianças e 54% em adultos(75). A dieta de eliminação de um alimento (leite de vaca) mostrou, em estudo recente publicado em 2023 com adultos, ter taxa de remissão histológica semelhante à dieta de eliminação de seis alimentos (34% vs 40%, respectivamente (76).

Essas alternativas geralmente são mais aceitas do que a dieta elementar devido à melhor adesão do tratamento pelo paciente. A escolha do manejo dietético deve ser discutida em conjunto com o paciente ou família, para considerar fatores que podem influenciar a adesão ao tratamento (por exemplo, idade, recursos financeiros, dificuldades alimentares impacto psicológico nas restrições alimentares etc. (77).

2.7.5 DILATAÇÃO ENDOSCÓPICA

A dilatação esofágica endoscópica com vela ou balões é um procedimento seguro e efetivo para o manejo de estenoses esofágicas em pacientes com EoE. Entretanto, esse procedimento deve ser realizado com cautela, tendo em vista a possível inflamação e friabilidade da mucosa esofágica. Estudos recentes demonstraram um risco de perfuração menor do que 1%(78).

2.7.6 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

A esofagite eosinofílica era tradicionalmente distinguida da DRGE pela não resposta ao IBP em diminuir o número de eosinofilia esofágica abaixo de um limiar

pré-especificado. Nos últimos 10 anos, o diagnóstico de EoE era feito em pacientes que tinham sintomas de disfunção esofágica e eosinofilia esofágica e que persistiam apesar do tratamento com IBP. Todavia, esse critério de falha de resposta ao tratamento ao IBP para definição de EOE mudou a partir de 2017, após a publicação das diretrizes de EoE, sugerindo que a EoE responsiva ao IBP e a EoE estão no mesmo espectro (31). Assim, os IBPs devem ser considerados a primeira etapa no tratamento de pacientes com sintomas de disfunção esofágica e eosinofilia esofágica(19).

A presença ou ausência de DRGE e a resposta ao tratamento com IBPs não são mais critérios de exclusão da doença (5,19). As propriedades anti-inflamatórias que foram demonstradas dos IBPs fazem com que ele seja hoje uma opção de tratamento, sendo considerado a primeira linha de tratamento para pacientes com EoE(5,10,36).

Uma das opções em pacientes sintomáticos com eosinofilia esofágica pode ser o uso de IBP por 8 semanas e uma segunda EDA com biópsia esofágica (6,9). A dose preconizada é de 1 a 2 mg/kg/dia de 12/12 horas, com a dose máxima de 40mg/dose duas vezes ao dia para omeprazol e esomeprazol(9,10). Em geral, utiliza-se 1mg/kg/dose de 12/12 horas por 8 semanas até a realização da nova EDA de controle para avaliação da resposta. Se as biópsias dessa endoscopia mostrarem diminuição dos eosinófilos abaixo de 15 eosinófilos/cga, o paciente tem o diagnóstico de EoE que responde ao IBP e o mesmo pode ser mantido somente com IBP, podendo-se tentar diminuir a dose para uma vez ao dia(31).

2.7.7 ESTUDOS PROSPECTIVOS AVALIANDO A RESPOSTA A INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS NA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA PEDIÁTRICA

Estudos publicados sobre a eficácia do uso de IBPs em crianças com EoE apresentam resultados variáveis, provavelmente devido às diferentes doses utilizadas e duração do tratamento, além de diferentes características ambientais e fenotípicas(5).

Nos últimos 20 anos, vários estudos avaliando a eficácia dos IBPs foram publicados, conforme a Tabela 2. As respostas histológicas variam de 23% a 70% e as respostas clínicas entre 23% a 90%(10). Hirano e Furuta (55) estimaram uma taxa de resposta histológica de 42% com o uso de IBPs em 23 estudos observacionais em

2020. Esses são estudos retrospectivos, com doses variáveis de IBPs e/ou diferentes durações de tratamento.

Lucendo *et al*(25) em uma revisão sistemática em 2016, que incluiu 188 crianças, mostraram uma resposta histológica de 54% e clínica de 65%, embora a heterogeneidade tenha sido alta. Olhando criticamente essa metanálise, os critérios diagnósticos foram diferentes e havia variações entre o tipo e a dose de IBP.

Gutierrez *et al.* (6) em estudo prospectivo pediátrico em 2016, encontraram resposta histológica em 35 de 51 crianças (68,8%). Vinte e quatro pacientes (47%) apresentaram remissão completa e 11 (21,6%) resposta parcial. Os pacientes utilizaram esomeprazol na dose de 2mg/kg/dia, dividido duas vezes ao dia por oito semanas. Os mesmos autores publicaram um estudo multicêntrico transversal em 2023 que analisou a resposta a IBP de 387 pacientes portadores de EoE, baseado na análise do registro RENESE. Nesse grupo, 51,4% dos pacientes apresentaram uma resposta histológica, sendo 36,9% resposta histológica total. Com relação à resposta clínica dos pacientes tratados com IBP, 87,9% relataram remissão ou alguma melhora clínica. 41,2% dos pacientes apresentaram remissão clínica e histológica(39).

Gómez-Torrijos *et al.* (79), em estudo prospectivo com 34 crianças em 2018, encontraram uma resposta histológica de 26,5%.

Esses três últimos estudos referidos, são os únicos internacionais prospectivos em que foram analisadas a resposta aos IBPS em crianças com EoE. Um estudo brasileiro recente mostrou uma taxa de resposta de 27,7%, mas foi retrospectivo(8). As diferentes respostas em diferentes lugares podem refletir variações de gravidade, de doses administradas ou de fatores genéticos e/ou ambientais.

TABELA 2 – Eficácia dos IBPs em crianças: remissão histológica (<15 eos/cga). Estudos publicados em crianças

Autor/Ano	Tipo de estudo	n	IBP	Dose IBP	Duração IBP	Resposta histológica IBP (%)	Resposta clínica IBP (%)
Sajej/2009	Retrospectivo	36	Lanzoprazol, Esomeprazol ou Omeprazol	2mg/kg/dia	12 semanas	38,9%	77,7%
Dranove/2009	Retrospectivo	43	Não informado	Não informado	Não informado	40%	86%
Schroeder/2013	Retrospectivo	35	Não informado	1-2mg/kg/dia	8 semanas	23%	23%
Rea <i>et al.</i> /2013	Prospectivo	25	Não informado	Não informado	8 semanas	60%	Não informado
Lucendo/ 2016	Revisão Sistemática	619 (188 crianças e 431 adultos)	Variável	Doses variáveis conforme cada estudo	Doses variáveis conforme cada estudo	50.5%	60.8%
Gutiérrez-Junqueira/2016	Prospectivo	51	Esomeprazol	2mg/kg/day, 2x/dia	8 semanas	68,8%	82,3%
Gómez-Torrijos/2018	Prospectivo	34	Omeprazol	2mg/kg/day, 2x/dia	8 semanas	26,5%	Não informado
Harris/2018	Retrospectivo	64	Não informado	Altas doses	Não informado	41%	Não informado
Vieira/2020	Retrospectivo	231	Omeprazol, Pantoprazol ou Esomeprazol	2mg/kg/day, 2x/dia	8 semanas	27,7%	Não informado
Rosen/2021	Retrospectivo	94	Não informado	2mg/kg/day, 2x/dia	Não informado	43,7%	55%
Gutiérrez-Junqueira/2023	Prospectivo	387	Omeprazol, Esomeprazol ou Lanzoprazol	1-2mg/kg/day, 2x/dia	8-12 semanas	51,4%	87,9%
Nader <i>et al.</i> /2023	Prospectivo	27	Esomeprazol ou Omeprazol	2mg/kg/day, 2x/dia	8-12 semanas	70,3%	96%

Fonte: Adaptado de Franciosi *et al.* (10)

3 JUSTIFICATIVA

Existem poucos estudos que avaliam a real taxa de resposta à terapia com IBPs em crianças com EoE. No Brasil, desconhecemos estudo que avalie essa taxa prospectivamente. Em nosso meio, o tratamento com IBP é, provavelmente, mais factível do que dieta ou corticosteroides, que são usados de maneira empírica. Sendo assim, torna-se muito importante saber as taxas de resposta de crianças brasileiras com EoE ao uso de IBPs. Para isso, estudaremos crianças em um centro de Gastroenterologia Pediátrica da cidade de Porto Alegre.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar a resposta terapêutica aos IBPs em pacientes pediátricos com Esofagite Eosinofílica em um centro pediátrico no sul do Brasil.

4.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar as possíveis associações demográficas para a resposta aos IBPs.
- Avaliar as possíveis associações clínicas para a resposta aos IBPs.
- Avaliar as possíveis associações endoscópicas para a resposta aos IBPs.
- Avaliar as possíveis associações histológicas para a resposta aos IBPs.

5 HIPÓTESES

Hipótese nula: Os pacientes pediátricos com esofagite eosinofílica não respondem ao uso dos Inibidores de Bomba de Prótons.

Hipótese alternativa: Os pacientes pediátricos com esofagite eosinofílica respondem ao uso dos Inibidores de Bomba de Prótons.

6 REFERÊNCIAS

1. Landres RT, Kuster GGR, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74(6):1298–301.
2. Attwood SEA, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal Eosinophilia with Dysphagia A Distinct Clinicopathologic Syndrome. Vol. 38, *Digestive Diseases and Sciences*. 1993.
3. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children. 2005;
4. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: Pathogenesis, genetics, and therapy. Vol. 118, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006. p. 1054–9.
5. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. In: *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2018. p. 1022-1033.e10.
6. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):704–10.
7. Científico D. Esofagite Eosinofílica. 2018;1:1–15.
8. Vieira GG, Ribeiro LBM, Truppel SK, Rosário Filho NA, Vieira MC. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Sep 1;96(5):638–43.
9. Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF de, Chehade M. Eosinophilic esophagitis – Where are we today? *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* [Internet]. 2019;95(3):275–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedp.2018.06.021>
10. Franciosi JP, Mougey EB, Dellon ES, Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Venkatesh RD, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future

- Directions. Vol. 15, Journal of Asthma and Allergy. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 281–302.
11. Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic esophagitis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(2):159–74.
 12. Ferreira CT, Vieira MC, Gonçalves Vieira SM, Stival Da Silva G, Yamamoto DR, Reverbel T, et al. GASTROENTEROLOGIA PEDIÁTRICA / PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM 29 PACIENTES PEDIÁTRICOS. Vol. 141, *Arq Gastroenterol*. 2008.
 13. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;154(2):319-332.e3. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.067>
 14. Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):649–63.
 15. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, Aceves SS, Greenhawt M, Spergel JM, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1789-1810.e15.
 16. Furuta GT, Straumann A. Review article: The pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(2):173–82.
 17. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;109(2):363–8.
 18. Markowitz J. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):777–82.
 19. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(6):1776–86.

20. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *Journal of Clinical Investigation*. 1999;103(12):1719–27.
21. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). Vol. 113, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2004. p. 11–28.
22. Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, Hogenesch JH. Cytokine Expression in Normal and Inflamed Esophageal Mucosa: A Study into the Pathogenesis of Allergic Eosinophilic Esophagitis. 2006.
23. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *Journal of Clinical Investigation*. 2006 Feb 1;116(2):536–47.
24. Vieira GG, Ribeiro LBM, Truppel SK, Rosário Filho NA, Vieira MC. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2020 Sep;96(5):638–43.
25. Arias A, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3–15.
26. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrell B, et al. Long-term Treatment With Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2018 Aug;67(2):210–6. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005176-201808000-00014>
27. Greuter T, Hirano I, Dellon ES. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jan 1;145(1):38–45.
28. Lee CJ, Dellon ES. Real-world efficacy of dupilumab in severe, treatment-refractory, and fibrostenotic patients with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Sep;
29. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for

- children and adults. Vol. 128, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2011. p. 3-20.e6.
30. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. Sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1342–63.
 31. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335–58.
 32. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal Eosinophilic Infiltration Responds to Proton Pump Inhibition in Most Adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Feb;9(2):110–7.
 33. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: An entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016 Mar 1;65(3):521–31.
 34. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, et al. Clinical and Endoscopic Characteristics do Not Reliably Differentiate PPI-Responsive Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients Undergoing Upper Endoscopy: A Prospective Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 Dec;108(12):1854–60.
 35. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, Ally MR, Chen YJ, Maydonovitch CL, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(6):603–8.
 36. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013 Jun;62(6):824–32.

37. Rothenberg M, Durrani S. Recent advances in eosinophilic esophagitis. Vol. 6, F1000Research. Faculty of 1000 Ltd; 2017.
38. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Lucendo AJ. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Still a valid diagnosis? Vol. 33, Current Opinion in Gastroenterology. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 285–92.
39. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García-Puig R, La Orden-Izquierdo E, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy in Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Predictive Factors and Long-Term Step-Down Efficacy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Feb 1;76(2):191–8.
40. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP, Rothenberg M. Gastrointestinal eosinophils Immunological Reviews. Immunol Rev. 2001;179:139–55.
41. DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). Vol. 20, Current Opinion in Immunology. 2008. p. 703–8.
42. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Schwimmer J, Bastian JF. Distinguishing Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients Clinical, Endoscopic, and Histologic Features of An Emerging Disorder. 2007.
43. Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis. Digestive Diseases. 2014;32(1–2):78–83.
44. Menard-Katcher C, Benitez AJ, Pan Z, Ahmed FN, Wilkins BJ, Capocelli KE, et al. Influence of Age and Eosinophilic Esophagitis on Esophageal Distensibility in a Pediatric Cohort. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2017;112(9):1466–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.131>
45. Liacouras CA, Spergel J, Guber LM. Eosinophilic esophagitis: Clinical presentation in children. Vol. 43, Gastroenterology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2014. p. 219–29.
46. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greenler AJ, Abonia JP, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric Eosinophilic Esophagitis: qualitative methods [Internet]. 2011. Available from: <http://www.pedsq.org>

47. Santos MFO, Barros CP, Silva CHM da, Paro HBM da S. Translation and cultural adaptation of the Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEESS v2.0). *J Pediatr (Rio J)*. 2018 Nov 1;94(6):642–51.
48. Singla MB, Chehade M, Brizuela D, Maydonovitch CL, Chen YJ, Riffle ME, et al. Early Comparison of Inflammatory vs. Fibrostenotic Phenotype in Eosinophilic Esophagitis in a Multicenter Longitudinal Study. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2015;6(12):e132. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ctg.2015.62>
49. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The Prevalence and Diagnostic Utility of Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2012;10(9):988-996.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019>
50. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia RM, Woosley JT, et al. Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2016;14(1):31–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.040>
51. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013 Apr;62(4):489–95.
52. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2006;9(3):210–8.
53. Naramore S, Gupta SK. Nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders: Clinical care and future directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(3):318–21.
54. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Todd Boyd J, Sheridan R, He 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. *Diseases of the Esophagus*. 2017 Mar 1;30(3).

55. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. Vol. 158, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2020. p. 840–51.
56. Thakk KP, Philpott H, Lafata S, Fowler M, Keene S, Iuga A, et al. Effect of Proton Pump Inhibitor Treatment in “PPI Non-responsive Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2023 Mar 1;32(1):15–22.
57. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008 Feb;6(2):165–73.
58. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1381–91.
59. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis*. 2015 Aug 1;16(8):431–42.
60. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143(2):321-324.e1.
61. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: Immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1216–25.
62. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2016 Jun 1;31(6):1111–9.
63. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, et al. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Feb 1;15(2):214-221.e2.

64. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jiménez-Contreras S, Yagüe-Compadre JL, González-Cervera J, Mota-Huertas T, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2011 Dec;56(12):3551–8.
65. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006 Dec;118(6):1312–9.
66. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: A randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010 Jan;59(1):21–30.
67. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, 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*. 2012;129(2).
68. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, Hider P, Kim-Chang J, Noonan L, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015 Mar 19;10(3).
69. Foroughi S, Foster B, Kim NY, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Sep;120(3):594–601.
70. Ko E, Chehade M. Biological Therapies for Eosinophilic Esophagitis: Where Do We Stand? Vol. 55, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2018. p. 205–16.
71. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012 Jun;129(6):1570–8.
72. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 May;108(5):759–66.
73. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodríguez-Sánchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult

- eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Nov 1;134(5):1093-1099.e1.
74. Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639–48.
 75. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Nov 1;15(11):1698-1707.e7.
 76. Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, Katzka DA, Abonia JP, Aceves SS, et al. One Food versus Six Food Elimination Diet Therapy for Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A 1 Multicenter Randomized Clinical Trial 2. 2023.
 77. Chehade M, Sher E. Medical therapy versus dietary avoidance in Eosinophilic esophagitis: Which approach is better? In: *Allergy and Asthma Proceedings*. OceanSide Publications Inc.; 2017. p. 170–6.
 78. Moawad FJ, Cheatham JG, Dezee KJ. Meta-analysis: The safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):713–20.
 79. Gómez Torrijos E, Donado Palencia P, Sanchez Miranda MP, Moreno Lozano L, Extremera Ortega AM, Borja Segade JM, et al. Eosinophilic esophagitis: Treatment with different doses of omeprazole in children under 16 years. Vol. 28, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. ESMON Publicidad S.A.; 2018. p. 191–2.

7 ARTIGO

Submetido para publicação Revista **Frontiers in Allergy**- Fator de Impacto 2.4

High prevalence of Response to PPI treatment in Children and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis in Southern Brazil

Luiza Salgado Nader^{1,2*}, Matias Epifanio^{1,3}, Mariana Guimarães Coelho⁴, Cintia Steinhaus^{1,2}, Melina Melere^{1,2,3}, Carolina Soares da Silva^{1,2}, Cristina Helena Targa Ferreira^{1,2}

¹ Gastroenterologia Pediátrica, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil, ² Programa de Pós-graduação em Pediatria, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil, ³ Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil, ⁴ Patologia, Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

***Correspondence:** Luiza Salgado Nader, luizasnader@gmail.com

Abstract

Introduction: Eosinophilic esophagitis is a newly recognized entity, in which there is significant evidence available that clearly demonstrates the positive impact of PPIs in reducing esophageal eosinophilia in individuals across different age groups, including children, adolescents, and adults. Multiple mechanisms have been proposed to explain how this treatment effect occurs. In Brazil, there seems to be a lack of studies that have prospectively assessed the clinical and therapeutic response rate in pediatric patients with EoE. The objective of this study was to prospectively evaluate the clinical and therapeutic response of pediatric patients with EoE in a medical center located in southern Brazil, by investigating the effectiveness of PPI treatment.

Methods: This study is a clinical, prospective, open trial that took place in a pediatric hospital located in southern Brazil. The focus of the study was on patients diagnosed with Eosinophilic Esophagitis (EoE) who were given

treatment using omeprazole/esomeprazole at a dosage of 1mg.kg per dose, twice daily, for a period of 8-12 weeks. Following the treatment period, the patients underwent another endoscopy. Patients who exhibited 15 or less eosinophils in the biopsy conducted after the treatment were considered as responders.

Results: A total of 27 patients were evaluated (74,1% boys). The average age (+- standard deviation) was 8 years (+-4). Nineteen patients (70,3%) were considered as responders to PPI treatment: 6 patients – 22,2% - exhibited a complete response (defined as having 5 or fewer eosinophil per high power field. Additionally, 13 patients - 48,1% - demonstrated a partial response, characterized by eosinophil counts exceeding 5 but less than 15 eos/hpf. When comparing the responder and non-responder groups at presentation, a statistically difference was observed in the prevalence of food refusal as a presenting symptom. Food refusal was found to be more prevalent in the non-responder group (87,5% vs 26,3%, $P=0.008$). No differences were observed in terms of atopy history and endoscopic scores. Upon comparing the histological findings from the post-treatment endoscopy of the two groups, it was observed that PPI responders exhibited a greater tendency to decrease basal cell hyperplasia ($P=0,06$) and intercellular edema ($P=0.08$).

Conclusion: In this group of pediatric patients with EoE in Southern Brazil most patients had high rates of histological, endoscopic and clinical response to PPI treatment. PPIs showed efficacy in Brazilian patients with EoE, most of whom would probably not be able to adequately undergo other treatments.

Key words: Proton-pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia, eosinophilic esophagitis, children, proton-pump inhibitor, histological remission

INTRODUCTION

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic, immune-mediated disease with a type 2 inflammatory response. It is characterized by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by the presence of eosinophilic infiltrate in the esophagus, defined as having more than 15 eosinophils per high-power field (eos/hpf) on esophageal biopsy(1).

To establish a diagnosis of EoE, it is necessary to have symptoms indicating esophageal dysfunction and the presence of at least 15 eos/phf on esophageal biopsy. Additionally, it is necessary to rule out non-EoE disorders that could cause or contribute to esophageal eosinophilia(1).

Currently, the prevalence of the disease has been increasing worldwide(2,3). In Brazil, this numbers varies from 10 to 50/100.000 people, based on adult and pediatric population(4). The incidence is constantly rising and is estimated to be 10/100.000 cases per year in the country(4). This increase is probably due to a real increase in the disease and, also, due to the result of a greater awareness of it(3).

Despite advances in understanding of EoE, the Food and Drug Administration (FDA) has not approved any specific agent for the treatment of EoE at present. Recently there has been the approval of Dupilumab, a biological agent for more severe inflammatory and stenotic cases in patients more than 12 years old(5). Nevertheless, there is no current treatment that directly disrupts disease pathogenesis or cause of disease. Some emerging treatments are appearing on the horizon with the hope of better results, but we do not yet have them available for children in our country.

Standard treatments for EoE include proton pump inhibitors (PPIs), food elimination diets (FEDs), swallowed topical corticosteroids and esophageal dilations in case of stenosing disease (6). Recent studies show a histological response rate of 1 FED and 6 FEDs of 34% and 40%, respectively(7,8). Topical steroids had a histological response rate of 59%(7). Nevertheless, these therapies have limitations, and, in clinical practice, FEDs have the issue of lower quality of life because of the dietary restrictions; and topical steroids the concern about using it specially in young children.

The use of PPI monotherapy may demonstrate clinical benefits for certain patients. PPIs have a potential to be an effective, primary therapeutic option for some EoE patients. Due to their longstanding safety profile and easy administration, patients may choose to initiate treatment with PPIs prior to considering corticosteroids or exclusion diets (9).

The exact mechanism of why PPIs reduce eosinophilia in EoE is still a debate. The mechanisms proposed are the gastric acid-suppression leading to a

restoration of the esophageal barrier function, and the anti-inflammatory effects not related to gastric acid suppression. The hypothesis of the anti-secretory mechanism is that the integrity of the esophageal epithelium would be compromised by the exposure of the gastric acid, leading to ingress of antigen and activation of an immune response. The hypotheses of the anti-inflammatory mechanisms are: 1.) The PPIs inhibit the migration of inflammatory cells to the esophageal epithelium by blocking the expression of cell surface adhesion molecules; 2.) PPIs block the eotaxin-3 expression mediated by STAT6, reducing the recruitment of eosinophils to the esophageal epithelium; 3.) PPIs can stimulate the aryl hydrocarbon receptor that normalizes the genes expression. Involved in barrier function through inhibition of IL-4/IL-13- STAT6 pathway; 4.) The PPIs may inhibit the H^+-K^+ -ATPase which plays a role in the eotaxin-3 expression, blocking eosinophil recruitment(10,11).

There are variations in severity and response rates in different groups of patients, and the therapeutic options offered may be more viable and feasible in different groups of patients. Clinical investigations and genetic analyses have showed that EoE, such as other chronic inflammatory diseases, exhibits multiple phenotypes (9,12).

We consider the present study relevant and important in clinical practice for populations with difficulties and social disparities, making it difficult to follow diets and in countries where there are no approved corticosteroids. PPIs become a more inclusive option, as they are less expensive and more feasible being an applicable treatment for this population.

PPIs, despite having a non-optimal response, can help the group of less severe patients and especially children, as these patients will go through different stages in their development. Due to the absence of an approved formulation of swallowed topical corticosteroids in Brazil, the safety profile and convenient administration of PPIs make them an attractive and preferred initial treatment option (9) (12).

In the last 20 years, some studies evaluating PPIs effectiveness have been published, as seen in Figure 2. But only 4 of them are pediatric prospective studies. Gutierrez et al (2) in a prospective pediatric study in 2016, found a histological response in 35 of 51 children (68.8%). Twenty-four patients (47%)

had complete remission and 11 (21.6%) had a partial response. The same authors published a cross-sectional multicenter study in 2023, which analyzed the response to PPIs of 387 EoE patients, based on the analysis of the RENESE registry. In this group, 51.4% of patients presented a histological response, 36.9% being a complete response (13). Gómez-Torrijos et al (14) in a 34 children prospective study in 2018, found a histological response of 26.5%. Lucendo et al (15) in a systematic review in 2016, which included 188 children, showed a histological response of 54% and a clinical response of 65%, although heterogeneity was high(16).

In Brazil, there seems to be a lack of studies that have prospectively assessed the clinical and therapeutic response rate in pediatric patients with EoE. In our country, treatment with PPI is more feasible than diet or corticosteroids, which are used empirically.

This is the first Brazilian study that prospectively evaluates the response to PPIs in pediatric EoE patients. According to the 2018 AGREE EoE guideline, published studies on the effectiveness in children of PPIs in EoE treatment have variable results, probably due to the different doses used and duration of treatment, in addition to different environmental characteristics and phenotypes(1).

The objective of this study was to prospectively evaluate the clinical and therapeutic response of pediatric patients with EoE in a medical center located in southern Brazil, by investigating the effectiveness of PPI treatment. The secondary objective of this study is to assess the associations between demographic factors, clinical characteristics, endoscopic findings and histological features with the response to PPIs.

PATIENTS AND METHODS

This study is a clinical, prospective, open trial that took place in a Pediatric Hospital located in southern Brazil, from May 2021 to May 2023. Children ranging from 1 month to 18 years of age who were referred to the pediatric endoscopy unit were included. Patients were included when they met the diagnosis criteria for EoE (presenting at least one symptom indicating esophageal dysfunction and the presence of at least 15 eos/hpf on esophageal biopsy) and absence of gastric and duodenal eosinophilia. 4 to 6 biopsies were randomly obtained from the distal

and middle esophagus. In order to rule out gastritis and eosinophilic gastroenteritis, biopsy specimens were also collected from the antrum and the duodenum.

Biopsy specimens were stained with hematoxylin and eosin, always analyzed by the same pathologist (M.G.C).

Patients received treatment with either omeprazole or esomeprazole magnesium at a dosage of 1mg.kg per dose, twice daily, for a period of 8-12 weeks. Following the treatment period, the patients underwent another endoscopy.

Patients who exhibited 15 or less eosinophils in the biopsy obtained after the PPI treatment were considered as responders. A complete response was considered as having 5 or less eos/hpf in all esophageal biopsies taken during the follow-up endoscopy. Partial response was considered as having more than 5 and less than 15 eos/hpf. And a nonresponse to PPI therapy was determined by the presence of 15 or more eos/hpf in any of the esophageal biopsies obtained during the follow-up endoscopy.

Children were excluded in the study if they had previously or recently (up to 1 month before the endoscopy) received treatment with corticosteroids, elimination diet, or PPIs. Additionally, they were excluded if they had the diagnosis of gastric or duodenal eosinophilia or fungal, viral or caustic esophagitis.

The endoscopic findings were described based on the EoE endoscopic reference scale – EREFS (*Endoscopic Reference Score*) established by Hirano et al (17).

STATISTICAL ANALYSIS

The description of qualitative variables was done by expressing them as absolute (N) and relative frequencies (%). When the distributions of quantitative variables were significantly close to normality, they were described using mean and standard deviation.

The normality of the data was assessed using the Sapiro-Wilk test. Fisher's exact test, on the other hand, was used to test the relationship among qualitative (categorical) variables. The McNemar test was applied for the paired analysis of qualitative variables.

The student's T Test for independent samples was employed to test quantitative variables with a normal distribution. A statistical significance level of $p \leq 0.05$ was considered when $p \leq 0.05$. The analysis was carried out using the Python programming language in the Google Colab environment. As support, some calculations were performed in SPSS version 23 for Mac (IBM).

Both patients and their parents provided consent to participate in the study and it received approval from the ethics committee (number 44070821.9.0000.5683) and from the Research of the Hospital da Criança Santo Antônio (HCSA) of the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA).

RESULTS

In this study, a cohort of 27 patients, ranging from 1 month to 18 years, were diagnosed with EoE and all of them received PPI as first choice treatment.

19 patients (70,3%) were considered as responders to PPI. 6 patients (22,2%) had a complete response and 13 (48,1%) had partial response (Fig. 1).

Table 1 summarize the demographic and clinical features of all the responders and non-responders PPI groups.

Regarding clinical outcomes, most of the patients (26 children and 96%) reported symptoms improvement with PPI treatment after follow-up endoscopy (Table 2). Symptoms were similar in both responders and non-responders to PPIs. Feeding difficulty as an initial symptom was a statistically significant characteristic in the responders group ($n=7/8$) ($p=0,008$).

Before the second endoscopy all patients were questioned about compliance to treatment and 100% of them reported to have adhered to treatment with PPIs.

Pre- and post- treatment endoscopic and histological features are summarized in table 3. Regarding pre- and post-treatment histological findings, the peak esophageal eosinophil count dropped significantly in the PPI responder group. Furthermore, we observed that the reduction in esophageal eosinophil counts was correlated with an improvement in other histological markers, such as basal cell hyperplasia ($p=0,003$), edema ($p=0.008$) in the PPI responder group.

(Table 3). The non-responders group had a persistence of basal cell hyperplasia and it could be a marker of failure to treatment response ($p<0,001$) (Table 4).

DISCUSSION

Considering the 4 pediatric prospective studies, our results are similar to Gutiérrez et al (2) in 2016 and greater to the other 2. The different responses in different places may reflect variations in severity, doses administered or genetic, phenotype and/or environmental factors.

Expanding our understanding of the long-term prognosis for patients with EoE who respond to PPI is crucial(12). These aspects have been investigated in a few pediatric and adult studies. According to two prospective studies, a majority of EoE patients who exhibit a positive response to initial high-dose PPI therapy tend to sustain this response even when the dosage is subsequently reduced (14)(18). Gutierrez-Junquera et al demonstrated in a pediatric population up to 70% clinical and histological remission in 1 year of follow-up with half the initial dose (1mg/Kg/day).

Histologically, the improvement of basal cell hyperplasia after PPI treatment in responding patients may be an important finding, as there are some evidences showing persistence of this histological finding as a predictor of poor response to treatment (19)(20). A clinical improvement was observed in 94.1% of children who were treated with PPI,

94.1% of children showed clinical improvement with PPI, regardless of having achieved histological remission of eosinophils, as also observed in other pediatric studies (2,13,21,22). Gutiérrez et al (2) showed that 82.3% of clinical improvement regardless of histological improvement. This study emphasizes clinical improvement may not reflect the histological improvement, underlining the importance of doing a control endoscopy with esophageal biopsies to evaluate the response to PPI treatment.

A group of 630 patients, 76 of whom were children, showed a reduction in initial symptoms in 71%. The only statistically significant relationship was between PPIs non-responders and eating difficulties ($p=0.018$) (23).

The higher rate of males in this group could potentially be attributed to a recent discovered of the influence of the estrogen hormone signaling. It seems

that estrogen may provide a protective effect against the development of EoE in females (24)

Our findings are similar to other pediatric (2) and adult studies that also found no relationship between clinical and endoscopic factors that could predict response to PPIs(25–28). Regarding endoscopic findings, the predominance of vertical streaks, exudate and edema among most patients is indicative of the higher occurrence of the inflammatory phenotype within the pediatric population (29). Post-treatment EREFS seem to have reduced, but without statistical significance, probably due to the small sample size.

It is important to consider both limitations and strengths of this study. The biggest limitation of this study was the patient number because it was carried out during pandemics. Other limitations to be considered are the rarity of the disease and even rarer patients who are naïve to treatment. Many of the patients were already receiving some type of EoE treatment when the first endoscopy was performed and could not be included in the research.

The strongest point in the present study is it was a prospective study of new cases of EoE in pediatric patients, naïve to any type of treatment. Furthermore, the biopsies samples were analyzed by the same experience pathologist and the same microscope that may have the same illumination configuration, levels of magnification in the object, ocular lens system and image quality.

In conclusion, in this group of pediatric patients with EoE in Southern Brazil most patients had high rates of histological, endoscopic and clinical response to PPI treatment. PPIs showed efficacy in Brazilian patients with EoE, most of whom would probably not be able to adequately undergo other treatments.

TABLES AND FIGURES

TABLE 1. Demographic and clinical features of patients with EoE

	All Patients (n = 27)	PPI responders (n = 19)	PPI Non responders (n = 8)	p
Age at diagnosis, y (mean $\pm$ SD)	8 $\pm$ 4	7 $\pm$ 4	10 $\pm$ 3	0,121
Male (%)	20 (74,1%)	14 (73,7%)	6 (75%)	1,000
Caucasian	26 (96,3%)	19 (100%)	7 (87,5%)	0,296
Presenting symptoms	-	-	-	-
- Vomiting/regurgitation	14 (51,9%)	10 (52,6%)	4 (50%)	1,000
- Dysphagia	13 (48,1%)	8 (42,1%)	5 (62,5%)	0,420
- Food impaction	9 (33,3%)	5 (26,3%)	4 (50%)	0,375
- Food refusal	13 (48,1%)	9 (47,4%)	4 (50%)	1,000
- Heartburn	7 (25,9%)	3 (15,8%)	4 (50%)	0,145
- Abdominal pain	14 (51,9%)	9 (47,4%)	5 (62,5%)	0,678
- Chest pain	7 (25,9%)	5 (26,3%)	2 (25%)	1,000
- Feeding difficulties	12 (44,4%)	5 (26,3%)	7 (87,5%)	0,008
Personal history	-	-	-	-
- Food Allergy	4 (14,8%)	2 (10,5%)	2 (25%)	0,558
- Asthma	10 (37%)	8 (42,1%)	2 (25%)	0,666
- Atopic dermatitis	11 (40,7%)	8 (42,1%)	3 (37,5%)	1,000
- Rhinoconjunctivitis	14 (51,9%)	9 (47,4%)	5 (62,5%)	0,678
Family history	-	-	-	-
- GERD	6 (22,2%)	4 (21,1%)	2 (25%)	1,000
- Asthma	10 (37%)	5 (26,3%)	5 (62,5%)	0,102
- Atopic dermatitis	1 (3,7%)	0 (0%)	1 (12,5%)	0,296
- Rhinoconjunctivitis	16(59,3%)	11 (57,9%)	5 (62,5%)	1,000

EoE= Eosinophilic Esophagitis; y= years; GERD= gastroesophageal reflux disease; PPI= proton-pump inhibitor.

TABLE 2. Clinical outcome with EoE patients after PPI treatment

	Responders (n = 19)	Non responders (n = 8)	p
Remission of symptoms	18 (94,7%)	8 (100%)	1,000
Partial remission	9 (47,4%)	4 (50%)	0,804
Total remission	9 (47,4%)	4 (50%)	0,804
No change in symptoms	1 (5,3%)	0 (0%)	1,000

EoE= Eosinophilic Esophagitis; PPI= proton-pump inhibitor.

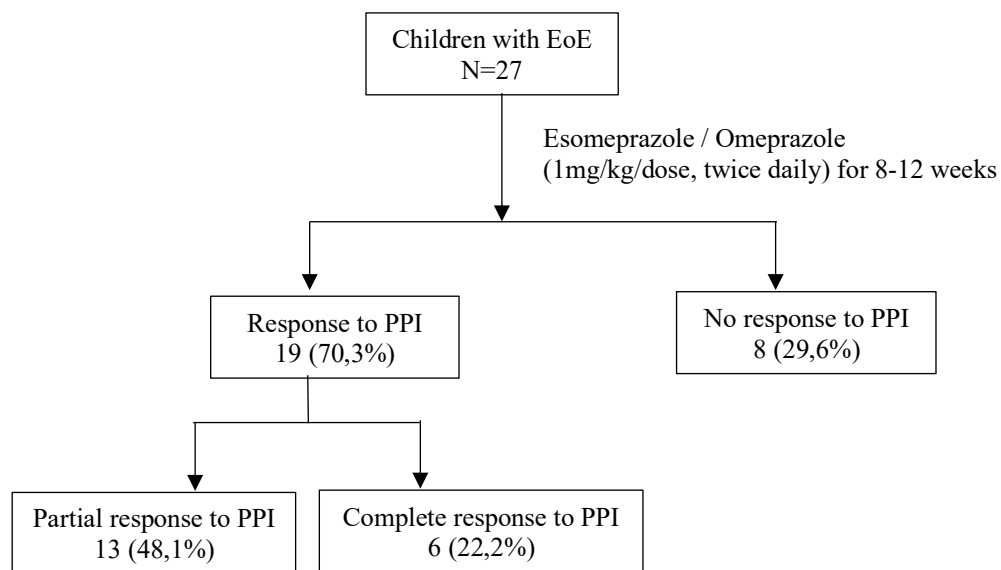
TABLE 3. Endoscopic and histologic features

	PPI responders (n = 19)			PPI Non responders (n = 8)		
	EGD1	EGD2	P	EGD1	EGD2	P
Endoscopic features						
Fixed rings	1 (5,3%)	2 (10,5%)	1,000	3 (37,5%)	2 (25%)	1,000
Exudates	8 (42,1%)	4 (21,1%)	0,219	5 (62,5%)	4 (50%)	1,000
Edema	6 (31,6%)	3 (15,8%)	0,375	2 (25%)	1 (12,5%)	1,000
Furrows	12 (70,6%)	9 (52,9%)	0,375	5 (62,5%)	5 (62,5%)	1,000
Stenosis	0 (0%)	0 (0%)	N/A	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Crêpe Paper esophagus	4 (21,1%)	1 (5,3%)	0,250	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Ulcers or erosions	3 (15,8%)	2 (10,5%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Histological features						
Basal cell hyperplasia	13 (68,4%)	2 (10,5%)	0,003	7 (87,5%)	7 (87,5%)	1,000
Intercellular edema	10 (52,6%)	2 (10,5%)	0,008	5 (62,5%)	5 (62,5%)	1,000
Eosinophil abscess	6 (31,6%)	1 (5,3%)	0,125	6 (75%)	4 (50%)	0,625
Fibrosis	0 (0%)	1 (5,3%)	1,000	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Eosinophil (hpf)	33±14	4±4	<0,001	30±11	36±14	0,150

EGD= Esophagogastroduodenoscopy; PPI= proton-pump inhibitor.

TABLE 4. Basal Cell hyperplasia in the second Endoscopy and treatment response

	Respondedors (n = 19)	Non-respondedors (n = 8)	p
With Basal Cell hyperplasia	17 (89,5%)	1 (12,5%)	<0,001
Without Basal Cell hyperplasia	2 (10,5%)	7 (87,5%)	

FIGURE 1. Patient flow.

EoE= Eosinophilic Esophagitis; mg= milligram; kg= kilogram; PPI= proton-pump inhibitor.

FIGURE 2. PPI Efficacy in children: histologic remission (<15 eos/hpf). Studies published in children.

First Autor and Year	Study Design	Total number	PPI Type	Dose	Duration	Histologic Response (%)	Clinical Response (%)
Sayej/2009	Retrospective	36	Lanzoprazole, Esomeprazole or Omeprazole	2mg/kg/day	12 weeks	38,9%	77,7%
Dranove/2009	Retrospective	43	Not reported	Not reported	Not reported	40%	86%
Schroeder/2013	Retrospective	35	Not reported	1-2mg/kg/day	8 weeks	23%	23%
Rea et al/2013	Prospective	25	Not reported	Not reported	8 weeks	60%	Not reported
Lucendo/2016	Systematic Review	619 (188 children and 431 adults)	Variable	Variable doses according to each study	Variable duration according to each study	50.5%	60.8%
Gutiérrez-Junqueira/2016	Prospective	51	Esomeprazole	2mg/kg/day, BID	8 weeks	68,8%	82,3%
Gómez-Torrijos/2018	Prospective	34	Omeprazole	2mg/kg/day, BID	8 weeks	26,5%	Not reported
Harris/2018	Retrospective	64	Not reported	high doses	Not reported	41%	Not reported
Vieira/2020	Retrospective	231	Omeprazole, Pantoprazole or Esomeprazole	2mg/kg/day, BID	8 weeks	27,7%	Not reported
Rosen/2021	Retrospective	94	Not reported	2mg/kg/day, BID	Not reported	43,7%	55%
Gutiérrez-Junqueira/2023	Prospective	387	Omeprazole, Esomeprazole or Lanzoprazole	1-2mg/kg/day, BID	8-12 weeks	51,4%	87,9%
Nader et al/2023	Prospective	27	Esomeprazole or Omeprazole	2mg/kg/day, BID	8-12 weeks	70,3%	96%

References: Sayet, 2009, ⁽¹⁶⁾ Dranove, 2009, ⁽¹⁷⁾ Schroeder, 2013, ⁽²⁶⁾ Rea, 2013, Lucendo, 2016, ⁽⁹⁾ Gutiérrez Junqueira, 2016, ⁽¹⁰⁾ Gómez-Torrijos, 2018, ⁽¹²⁾ Harris, 2018, ⁽²⁷⁾ Vieira, 2020, ⁽²⁸⁾ Rosen, 2021, ⁽²⁹⁾ Gutiérrez Junqueira, 2023, ⁽¹¹⁾. **Abbreviations:** PPI: Proton Pump Inhibitor; Dose: kg, kilogram; mg, milligram; BID, two times a day.

REFERENCES

1. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. In: *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2018. p. 1022-1033.e10.
2. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Quevedo S, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):704–10.
3. Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF de, Chegade M. Eosinophilic esophagitis – Where are we today? *Jornal de Pediatria (Versão em Português)* [Internet]. 2019;95(3):275–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedp.2018.06.021>
4. Queiros MC, Bandeira LA, Souza AE de F, de Paiva SF, Alcântara VS, Mouro MF, et al. A prevalência da Esofagite Eosinofílica no Brasil – uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*. 2023 May 17;9(05):16867–76.
5. Greuter T, Hirano I, Dellon ES. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Jan 1;145(1):38–45.
6. Lee CJ, Dellon ES. Real-world efficacy of dupilumab in severe, treatment-refractory, and fibrostenotic patients with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Sep;
7. Oliva S, Dias JA, Rea F, Malamisura M, Espinheira MC, Papadopoulou A, et al. Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEEr) of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022 Sep 1;75(3):325–33.
8. Kliewer KL, Gonsalves N, Dellon ES, Katzka DA, Abonia JP, Aceves SS, et al. One Food versus Six Food Elimination Diet Therapy for Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A 1 Multicenter Randomized Clinical Trial 2. 2023.
9. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(6):1776–86.

10. Franciosi JP, Mougey EB, Dellon ES, Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Venkatesh RD, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. Vol. 15, *Journal of Asthma and Allergy*. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 281–302.
11. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Román E. The role of proton pump inhibitors in the management of pediatric eosinophilic esophagitis. *Front Pediatr*. 2018;6(May):1–7.
12. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. Vol. 158, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2020. p. 840–51.
13. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Domínguez-Ortega G, Vila Miravet V, García-Puig R, La Orden-Izquierdo E, et al. Proton Pump Inhibitor Therapy in Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Predictive Factors and Long-Term Step-Down Efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):191–8.
14. Gómez Torrijos E, Donado Palencia P, Sanchez Miranda MP, Moreno Lozano L, Extremera Ortega AM, Borja Segade JM, et al. Eosinophilic esophagitis: Treatment with different doses of omeprazole in children under 16 years. Vol. 28, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. ESMON Publicidad S.A.; 2018. p. 191–2.
15. Arias A, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):3–15.
16. Rea F, Caldaro T, Tambucci R, Romeo EF, Caloisi C, Torroni F, et al. Eosinophilic esophagitis: Is it also a surgical disease? *J Pediatr Surg*. 2013 Feb;48(2):304–8.
17. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62(4):489–95.
18. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverría L, Borrell B, et al. Long-term Treatment With Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2018 Aug;67(2):210–6. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005176-201808000-00014>
19. Whelan KA, Godwin BC, Wilkins B, Elci OU, Benitez A, DeMarshall M, et al. Persistent Basal Cell Hyperplasia Is Associated With Clinical and Endoscopic Findings in Patients

- With Histologically Inactive Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Jun 1;18(7):1475-1482.e1.
20. Thakk KP, Philpott H, Lafata S, Fowler M, Keene S, Iuga A, et al. Effect of Proton Pump Inhibitor Treatment in “PPI Non-responsive Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2023 Mar 1;32(1):15–22.
 21. Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment With High-dose Proton Pump Inhibitors Helps Distinguish Eosinophilic Esophagitis From Noneosinophilic Esophagitis. 2009.
 22. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, Kernek KM, Gupta SK. Predictors of Response to Proton Pump Inhibitor Therapy among Children with Significant Esophageal Eosinophilia. *Journal of Pediatrics*. 2009 Jan;154(1):96–100.
 23. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, Savarino E, Perelló A, Guardiola-Arévalo A, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Sep 1;52(5):798–807.
 24. Wheeler JC, Vanoni S, Zeng C, Waggoner L, Yang Y, Wu D, et al. 17 β -Estradiol protects the esophageal epithelium from IL-13–induced barrier dysfunction and remodeling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Jun 1;143(6):2131–46.
 25. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal Eosinophilic Infiltration Responds to Proton Pump Inhibition in Most Adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Feb;9(2):110–7.
 26. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, et al. Clinical and Endoscopic Characteristics do Not Reliably Differentiate PPI-Responsive Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients Undergoing Upper Endoscopy: A Prospective Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 Dec;108(12):1854–60.
 27. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, Ally MR, Chen YJ, Maydonovitch CL, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(6):603–8.
 28. Warners MJ, Van Rhijn BD, Curvers WL, Smout AJPM, Bredenoord AJ. PPI-responsive esophageal eosinophilia cannot be distinguished from eosinophilic

esophagitis by endoscopic signs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 14;27(5):506–11.

29. Hiremath G, Correa H, Acra S, Dellon ES. Correlation of endoscopic signs and mucosal alterations in children with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2020 Apr 1;91(4):785-794.e1.

8 CONCLUSÃO

Neste grupo de pacientes pediátricos com EoE no Sul do Brasil, a maioria dos pacientes mostrou uma alta taxa de resposta histológica, endoscópica e clínica ao tratamento com IBPs.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO: “Avaliação da Resposta aos Inibidores de Bomba de Prótons em Pacientes Pediátricos com Esofagite Eosinofílica”

Pesquisadora responsável: **Luiza Salgado Nader**

Equipe: **Cristina Helena Targa Ferreira**

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença alérgica do esôfago que tem aumentado globalmente sua prevalência nos últimos anos. A EoE é a causa mais comum de sintomas esofágicos crônicos ou recorrentes e de dificuldades alimentares (comida tranca no esôfago) em crianças e adolescentes. Os antiácidos inibidores de bomba de prótons (IBPs) podem ser atualmente considerados a primeira opção para tratar EoE. Porém, apesar deste aumento desta doença, nas crianças e adolescentes, existem apenas 2 estudos internacionais, analisando a resposta aos IBPs em crianças com EoE.

Sendo assim, seu filho está sendo convidado a participar da pesquisa intitulada “Avaliação da Resposta aos Inibidores de Bomba de Prótons em Pacientes Pediátricos com Esofagite Eosinofílica”.

Os objetivos desse estudo são: (1) Avaliar a resposta terapêutica aos IBPs em pacientes pediátricos com Esofagite Eosinofílica; e (2) Avaliar os fatores de risco para a resposta aos IBPs.

Procedimentos a serem realizados:

- 1 Quando o paciente tiver achados endoscópicos característicos de Esofagite Eosinofílica, ele entrará no estudo.

- 2 Após o resultado do anátomo-patológico da biópsia de esôfago coletada por endoscopia digesta alta (EDA), o pesquisador irá no consultório onde o paciente será atendido conversar com ele e com seu responsável legal, explicar como funciona a coleta de dados da pesquisa e quais os benefícios e riscos. Após, explicar a pesquisa que está sendo realizada, e caso concorde em

participar, o responsável legal pelo paciente irá assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e será respondido o questionário validado com dados prévios a realização da EDA.

- 3 Após a realização do teste terapêutico de 8 semanas com IBP, o paciente realiza nova EDA com biópsias de esôfago, estômago e duodeno. Após o resultado do anátomo-patológico da segunda EDA, o pesquisador irá no consultório onde o paciente será atendido conversar com o mesmo sobre a melhora ou não dos sintomas do paciente e análise da biópsia esofágica.

Riscos e benefícios

O paciente participante estará exposto ao desconforto da coleta de dados no consultório médico e risco, embora baixo, de apresentar os efeitos adversos ao uso de IBP, que seriam as mais comuns: cefaleia, dor abdominal, diarreia, vômitos, constipação; os efeitos adversos incomuns seriam: inchaço, sonolência, aumento enzimas do fígado, reações de pele, queda de cabelo.

O benefício provável inclui o acompanhamento e avaliação de resposta após o uso do IBP nos pacientes descobertos com uma doença crônica que é a EoE.

Custos

Não haverá custo adicionais para o paciente e seus familiares.

Participação voluntária

A participação nesse estudo é voluntária. A decisão de não participar, de maneira alguma afetará seu atendimento médico. Você é livre para retirar seu filho da pesquisa a qualquer momento.

Privacidade e confidencialidade

A identidade do seu filho será preservada e os dados coletados serão utilizados apenas para caráter científico e não será possível a identificação do seu filho através de tais dados.

As informações coletadas serão utilizadas apenas pelos autores desse trabalho e por autoridades regulatórias da área da saúde.

Contatos:

Eventos adversos ou dúvidas:

- Investigadora principal: Luiza Salgado Nader
- E-mail: lu_nadi@hotmail.com

Questões sobre a pesquisa ou direitos do paciente:

- Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio, Avenida Independência, número 155
- Telefone (+51) 3214 8997

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em meu filho participar da presente pesquisa. Declaro que os procedimentos do estudo foram explicados, que as minhas dúvidas foram respondidas e sanadas e que dou meu consentimento de forma voluntária.

Nome do paciente menor de idade: _____

Nome do Responsável legal: _____

CPF/RG: _____

Assinatura do Responsável legal

Nome da pesquisadora responsável pelo consentimento: Luiza Salgado Nader

CPF/RG: _____

Assinatura da Pesquisadora

Porto Alegre, ____/____/____

APÊNDICE B – TERMO DE ASSENTIMENTO

TERMO DE ASSENTIMENTO: “Avaliação da Resposta aos Inibidores de Bomba de Prótons em Pacientes Pediátricos com Esofagite Eosinofílica”

Pesquisadora responsável: **Luiza Salgado Nader**

Equipe: **Cristina Helena Targa Ferreira**

Você está sendo convidado a participar da pesquisa " Avaliação da Resposta aos Inibidores de Bomba de Prótons em Pacientes Pediátricos com Esofagite Eosinofílica".

Objetivo

Queremos com essa pesquisa avaliar a resposta terapêutica aos IBPs em crianças com Esofagite Eosinofílica. Você não precisa participar da pesquisa se não quiser, é um direito seu e não terá nenhum problema se desistir.

Como vai funcionar

A pesquisa será feita na consulta médica após a realização da Endoscopia digestiva alta. Vamos anotar algumas perguntas que lhe faremos junto com seu acompanhante. Após 8 a 12 semanas do uso de um remédio (o IBP) e após nova endoscopia, conversaremos novamente no consultório sobre como você está. Ninguém saberá que você está participando da pesquisa; não falaremos a outras pessoas, nem daremos a estranhos as informações que você nos der. Os resultados da pesquisa vão ser publicados, mas sem identificar as crianças que participaram. Se você tiver alguma dúvida, você pode me perguntar.

Por que participar da pesquisa

O benefício provável inclui o acompanhamento e avaliação de resposta após você fizer o uso do IBP. O desconforto que pode ocorrer é ter que responder as perguntas no consultório médico e o risco, embora baixo, de apresentar os efeitos

adversos ao uso de IBP, que seriam as mais comuns: cefaleia, dor abdominal, diarreia, vômitos, constipação; os efeitos adversos incomuns seriam: inchaço, sonolência, aumento enzimas do fígado, reações de pele, queda de cabelo.

Contatos:

Eventos adversos ou dúvidas:

- Investigadora principal: Luiza Salgado Nader
- E-mail: lu_nadi@hotmail.com

Questões sobre a pesquisa ou direitos do paciente:

- Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da Criança Santo Antônio, Avenida Independência, num 155
- Telefone 32148997

Eu _____ aceito participar da pesquisa "Avaliação da Resposta aos Inibidores de Bomba de Prótons em Pacientes Pediátricos com Esofagite Eosinofílica".

Entendi as coisas ruins e as coisas boas que podem acontecer. Entendi que posso dizer "sim" e participar, mas que, a qualquer momento, posso dizer "não" e desistir.

Os pesquisadores tiraram minhas dúvidas e conversaram com os meus responsáveis.

Recebi uma cópia deste termo de assentimento e li e concordo em participar da pesquisa.

Porto Alegre, ____/____/____

Assinatura do menor

Assinatura da pesquisadora

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO PARA COLETA DE DADOS**Questionário Geral – Avaliação Pré-tratamento****FORMULÁRIO**

Aplicar este formulário no momento do diagnóstico de EoE

Data de hoje:

Nome paciente:

Data de nascimento:

Idade:

Gênero: ☐ Masculino

☐ Feminino

Cor ou raça/etnia:

Cor branca ☐ Cor preta ☐ Cor parda ☐ Cor amarela ☐

Raça/etnia indígena ☐

Telefones de contato:

Sintomas:

- ☐ Vômitos/ regurgitação
- ☐ Disfagia (Dificuldade engolir)
- ☐ Impactação alimentar (Comida tranca)
- ☐ Recusa alimentar (Não quer comer nada)
- ☐ Queimação retroesternal
- ☐ Dor abdominal
- ☐ Dor torácica
- ☐ Comida volta na boca
- ☐ Problemas alimentares; Se sim, quais:
 - ☐ Dificuldade refeições
 - ☐ Demora para comer
 - ☐ Toma muito líquido nas refeições
 - ☐ Muita seletividade
 - ☐ Outros: _____

☐ Outros sintomas: _____

História pessoal de:

- ☐ Alergia alimentar
- ☐ Asma
- ☐ Dermatite atópica
- ☐ Alergias de pele (ex: bolinhas na pele, pele ressecada, reatividade acentuada)
- ☐ Rinite
- ☐ Nenhuma das acima

História familiar de:

- ☐ DRGE
- ☐ Atopia

- ☐ Asma
- ☐ Dermatite atópica
- ☐ Rinite
- ☐ Nenhuma das acima

Se sim, quem:

- ☐ Pai
- ☐ Mãe
- ☐ Irmão

Outros: _____

Data da EDA:

Achados Macroscopia EDA:

- ☐ Anéis fixos/ traqueização: grau 0 () / grau 1 () / grau 2 () / grau 3 ()
- ☐ Exsudato (=pontilhados brancos): grau 0 () / grau 1 () / grau 2 ()
- ☐ Estrias verticais: grau 0 () / grau 1 () / grau 2 ()
- ☐ Edema/Diminuição vascular: grau 0 () / grau 1 () / grau 2 ()
- ☐ Estreitamento/Estenose: grau 0 () / grau 1 ()
- ☐ Esôfago em “papel crepom” = esôfago friável: grau 0 () / grau 1 ()
- ☐ Anéis esofágicos que desaparecem insuflação: grau 0 () / grau 1 ()
- ☐ Úlceras ou erosões

Microscopia EDA:

- ☐ Hiperplasia basocelular
- ☐ Edema intercelular
- ☐ Abscesso eosinofílico
- ☐ Fibrose
- ☐ Número de eosinófilos: _____
- ☐ Outras alterações: _____

Qual IBP usado para iniciar o tratamento:

- ☐ Esomeprazol magnésio (Ésio/ Nexium)
- ☐ Omeprazol magnésio (Losec mups)

Dose deixada para iniciar o tratamento (sempre de 12/12 horas):

_____mg de 12/12 horas

Questionário Geral – Avaliação Pós 8-12 semanas de tratamento FORMULÁRIO

Aplicar este formulário após 8-12 semanas de IBP

Nome paciente:

No geral, apresentou melhora dos sintomas:

Sim ☐ Não ☐

Se a resposta anterior for Sim, esta melhora foi:

☐ Parcial

☐ Total

O que melhorou dos sintomas? (Comparar com os sintomas do primeiro questionário)

- ☐ Vômitos/ regurgitação
- ☐ Disfagia (Dificuldade engolir)
- ☐ Impactação alimentar (Comida tranca)
- ☐ Recusa alimentar (Não quer comer nada)
- ☐ Queimação retroesternal
- ☐ Dor abdominal
- ☐ Dor torácica
- ☐ Comida volta na boca
- ☐ Problemas alimentares; Se sim, quais:
 - ☐ Dificuldade refeições
 - ☐ Demora para comer
 - ☐ Toma muito líquido nas refeições
 - ☐ Muita seletividade
 - ☐ Outros: _____

☐ Outros sintomas: _____

Data da EDA:

Achados Macroscopia EDA:

- ☐ Anéis fixos/ traqueização: grau 0 () / grau 1 () / grau 2 () / grau 3 ()
- ☐ Exsudato (=pontilhados brancos): grau 0 () / grau 1 () / grau 2 ()
- ☐ Estrias verticais: grau 0 () / grau 1 () / grau 2 ()
- ☐ Edema/Diminuição vascular: grau 0 () / grau 1 () / grau 2 ()
- ☐ Estreitamento/ Estenose: grau 0 () / grau 1 ()
- ☐ Esôfago em “papel crepom” = esôfago friável: grau 0 () / grau 1 ()
- ☐ Anéis esofágicos que desaparecem insuflação: grau 0 () / grau 1 ()
- ☐ Úlceras ou erosões

Microscopia EDA:

- ☐ Hiperplasia basocelular
- ☐ Edema intercelular
- ☐ Abscesso eosinofílico
- ☐ Fibrose
- ☐ Número de eosinófilos: _____
- ☐ Outras alterações: _____

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DA CRIANÇA
SANTO ANTÔNIO

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da Resposta aos Inibidores de Bomba de Prótons em Pacientes Pediátricos com Esofagite Eosinofílica

Pesquisador: CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44070821.9.0000.5683

Instituição Proponente: Hospital da Criança Santo Antônio - Santa Casa/RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.764.683

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto" foram obtidas dos documentos Informações Básicas da Pesquisa PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1511411_E3.pdf de 04/03/2021) e do Projeto Detalhado.

"A esofagite eosinofílica (EoE) é uma enfermidade crônica, inflamatória e imunomediada, caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e histologicamente pela presença de infiltrado eosinofílico no esôfago (>15 eos/cga na biópsia esofágica), em pacientes sem outras causas de eosinofilia esofágica. Existe um aumento global na sua prevalência nos últimos anos, principalmente na faixa etária pediátrica, onde é a principal causa de disfagia e impactação alimentar em crianças. Atualmente o diagnóstico de EoE é clínico, endoscópico e histológico. Deve haver manifestações clínicas de disfunção esofágica, acompanhado de achados característicos na endoscopia e contagem 15 eos/CGA na área de maior densidade eosinofílica, em uma ou mais amostras teciduais. Com relação ao tratamento, os IBPs podem ser atualmente considerados a primeira opção terapêutica para EoE. Com o aumento do número de casos, tem se visto muitos pacientes que respondem aos IBPs. Porém, existem poucos estudos que avaliem a real taxa de resposta à terapia com IBPs em crianças com EoE. No Brasil, desconhecemos estudo que avalie esta taxa prospectivamente."

Endereço: Av. Independência,155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.org.br

HOSPITAL DA CRIANÇA SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 4.764.683

Objetivo da Pesquisa:

As informações contidas nos campos "Objetivo da Pesquisa" foram obtidas dos documentos Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1612476.pdf de (04/03/2020) e do Projeto Detalhado.

"Objetivo Primário:

- Avaliar a resposta terapêutica aos inibidores de bomba de prótons em pacientes pediátricos com Esofagite Eosinofílica em dois centros distintos.

Objetivo Secundário:

- Avaliar as possíveis associações demográficas para a resposta aos inibidores de bomba de prótons;
- Avaliar as possíveis associações clínicas para a resposta aos inibidores de bomba de prótons;
- Avaliar as possíveis associações endoscópicas para a resposta aos inibidores de bomba de prótons;
- Avaliar as possíveis associações histológicas para a resposta aos inibidores de bomba de prótons."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

As informações contidas nos campos "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1511411_E3.pdf de 04/03/2020) e do Projeto Detalhado.

"Riscos:

O paciente participante estará exposto ao desconforto da coleta de dados no consultório médico e risco, embora baixo, de apresentar os efeitos adversos ao uso de IBP. Além disso, o mesmo será submetido à EDA com anestesia, que tem riscos, porém, a entrada do estudo é posterior à primeira endoscopia.

Benefícios:

O benefício provável inclui o acompanhamento e avaliação da real taxa de resposta ao uso do inibidor de bomba de próton nos pacientes pediátricos com EoE."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa atende os principais requisitos éticos e metodológicos para a aprovação.

Endereço: Av. Independência,155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.org.br

HOSPITAL DA CRIANÇA SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 4.764.683

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão incluídos e foram adequados após reavaliação do projeto com correção dos termos de consentimento e assentimento. Dados metodológicos foram adequados para execução, tendo os pesquisadores atendido os questionamentos da revisão anterior.

Recomendações:

Projeto aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atendidas as alterações solicitadas, o presente CEP não encontra óbices quanto ao desenvolvimento do estudo nesta Instituição.

Considerações Finais a critério do CEP:

O pesquisador responsável deve encaminhar ao CEP, os relatórios de andamento dos projetos:

- 1) Relatórios parciais;
- 2) Relatórios finais;
- 3) Resultados obtidos (cópia da publicação).

Diante do exposto, o Comitê de ética em Pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 e na Norma Operacional nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1704709.pdf	25/05/2021 22:40:38		Aceito
Declaração de concordância	utilizacaoprontuariopdf.pdf	25/05/2021 22:38:25	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	compromissobiologicopdf.pdf	25/05/2021 22:37:22	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
Outros	isencaoonuspdf.pdf	25/05/2021 22:36:07	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
Outros	confidencialidadesujeitopdf.pdf	25/05/2021 22:34:52	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
Outros	Pendenciasrespostaspdf.pdf	25/05/2021 22:22:58	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito

Endereço: Av. Independência, 155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.org.br

HOSPITAL DA CRIANÇA SANTO ANTÔNIO



Continuação do Parecer: 4.764.683

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhadopdf.pdf	25/05/2021 22:19:01	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	25/05/2021 22:14:36	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
Outros	formularioinscricao.pdf	04/03/2021 14:20:53	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
Outros	termoanuencia.pdf	04/03/2021 14:18:46	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Luiza.pdf	22/02/2021 16:09:11	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	autorizacaochefiaresponsavel.pdf	18/02/2021 20:22:54	CRISTINA HELENA TARGA FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 10 de Junho de 2021

Assinado por:
Lisiane De Rosa Barbosa
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Independência, 155

Bairro: INDEPENDENCIA

CEP: 90.035-074

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8997

Fax: (51)3214-8997

E-mail: cephcsa@santacasa.org.br

ANEXO B- Normas da Revista – Artigo



Author Guidelines

Language editing

Frontiers requires manuscripts submitted to meet international English language standards to be considered for publication.

Title

The title should be concise, omitting terms that are implicit and, where possible, be a statement of the main result or conclusion presented in the manuscript. Abbreviations should be avoided within the title.

Authors and affiliations

All names are listed together and separated by commas. Provide exact and correct author names as these will be indexed in official archives. Affiliations should be keyed to the author's name with superscript numbers and be listed as follows:

- Laboratory, Institute, Department, Organization, City, State abbreviation (only for United States, Canada, and Australia), and Country (without detailed address information such as city zip codes or street names).

Correspondence

The corresponding author(s) should be marked with an asterisk in the author list.

Provide the exact contact email address of the corresponding author(s) in a separate section.

Abstract

As a primary goal, the abstract should make the general significance and conceptual advance of the work clearly accessible to a broad readership. The abstract should be no longer than a single paragraph and should be structured. For the specific structure of the abstract, authors should follow the requirements of the article type or journal to

which they're submitting. Minimize the use of abbreviations and do not cite references, figures or tables.

Keywords

All article types require a minimum of five and a maximum of eight keywords.

Text

The entire document should be single-spaced and must contain page and line numbers in order to facilitate the review process. The manuscript should be written using either Word or LaTeX. See above for templates.

Introduction

Succinct, with no subheadings.

Materials and methods

This section may be divided by subheadings and should contain sufficient detail so that when read in conjunction with cited references, all procedures can be repeated. For experiments reporting results on animal or human subject research, an ethics approval statement should be included in this section.

Results

This section may be divided by subheadings. Footnotes should not be used and must be transferred to the main text.

Discussion

This section may be divided by subheadings. Discussions should cover the key findings of the study: discuss any prior research related to the subject to place the novelty of the discovery in the appropriate context, discuss the potential shortcomings and limitations on their interpretations, discuss their integration into the current understanding of the problem and how this advances the current views, speculate on the future direction of the research, and freely postulate theories that could be tested in the future.

Figure requirements and style guidelines

Frontiers requires figures to be submitted individually, in the same order as they are referred to in the manuscript; the figures will then be automatically embedded at the end of the submitted manuscript. Kindly ensure that each figure is mentioned in the text and in numerical order.

Table requirements and style guidelines

Tables should be inserted at the end of the manuscript in an editable format. If you use a word processor, build your table in Word. Ensure that each table is mentioned in the text and in numerical order.

References: Vancouver reference style (numbered)

Reference examples for Frontiers' journals using the Vancouver referencing system can be found below.

- In-text citations in the Vancouver reference style should be numbered consecutively in order of appearance in the text and identified by Arabic numerals in parenthesis.
- Use square brackets for physics and mathematics articles.
- The abbreviation 'Ref' should not be used, e.g.: [e.g., (1)] should NOT read [e.g. Ref. (1)].
- Style for comparing a citation should follow the number format, e.g. [cf. (1)]. The same applies when using 'see', e.g. [see (46)].
- References should be numbered and listed chronologically, according to the order they appear in the text.