

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA  
CURSO DE MEDICINA

Bruno Carminatti da Silva

**Doenças eosinofílicas gastrointestinais – Panorama atual**

Florianópolis  
2023

Bruno Carminatti da Silva

## **Doenças eosinofílicas gastrointestinais – Panorama atual**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em nome de Bruno Carminatti da Silva.

Orientador(a): Prof.(a) Jaqueline Cavalcanti de Albuquerque Ratier

Florianópolis

2023

Silva, Bruno Carminatti da  
Doenças eosinofílicas gastrointestinais - Panorama atual /  
Bruno Carminatti da Silva ; orientador, Jaqueline Cavalcanti de  
Albuquerque Ratier, 2023.  
38 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,  
Graduação em Medicina, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. eosinofilia. 3. gastrite. 4. gastroenterite.  
5. inibidores da bomba de prótons. I. Ratier, Jaqueline  
Cavalcanti de Albuquerque. II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Graduação em Medicina. III. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais que com muito carinho sempre me apoiaram nessa jornada. A minha companheira que me incentiva, me acolhe e compartilha comigo o sonho de ser médico. Obrigado aos professores que fizeram parte dessa história, em especial àquela que me orientou na construção desse trabalho.

## SUMÁRIO

<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>III</b>
<b>1. ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>2</b>
<b>1.1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2 MÉTODO</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>5</b>
1.3.1 EPIDEMIOLOGIA .....	5
1.3.2 FISIOPATOLOGIA .....	6
1.3.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA .....	10
1.3.4 DIAGNÓSTICO .....	11
1.3.5 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA .....	12
1.3.6 TRATAMENTO .....	12
<b>1.4 CONCLUSÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>20</b>
<b>ANEXO A - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA</b> .....	<b>23</b>

## 1. ARTIGO CIENTÍFICO

### Doenças eosinofílicas gastrointestinais – Panorama atual

#### ABSTRACT

**INTRODUCTION AND OBJECTIVE:** Eosinophilic gastritis is a rare pathology characterized by a dense infiltration of eosinophils in the stomach wall. Suggested pathophysiologic processes are multifactorial involvement and control that lie between an immunoglobulin E-mediated response and a late T helper 2-type response. The clinical presentation is variable and there is a strong association between allergic disorders and eosinophilic gastritis. In this literature review, we present a current overview of gastrointestinal eosinophilic diseases with a focus on eosinophilic gastritis and describe relevant aspects regarding the clinical presentation, pathophysiology, diagnostic methods, natural evolution of the disease and treatment.

**METHOD:** Narrative bibliographic review with articles and preliminary results of clinical trials published between May 1998 and March 2023, based on the following databases: PubMed, WebOfScience, ScienceDirect, ClinicalTrials. There were no restrictions regarding the study design. Studies referring to secondary causes of gastrointestinal eosinophilic diseases were excluded.

**RESULTS AND CONCLUSIONS:** Eosinophilic gastritis is an inflammatory disorder with a slight predominance in females. Non-esophageal gastrointestinal eosinophilic diseases are often associated with atopic disorders, and food allergy tests are not effective in identifying the respective allergens. Furthermore, there appears to be a higher prevalence of psychiatric disorders in patients with gastrointestinal eosinophilic diseases compared to the general population.

**Keywords:** eosinophil, eosinophilia, gastritis, gastroenteritis, proton pump inhibitor.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO E OBJETIVO:** A gastrite eosinofílica é uma patologia rara caracterizada por uma densa infiltração de eosinófilos na parede estomacal. Os processos fisiopatológicos sugeridos são multifatoriais e envolvem mecanismos que se situam entre uma resposta mediada por imunoglobulina E e outra do tipo T helper 2 tardia. A apresentação clínica é variável e há forte associação entre distúrbios alérgicos e gastrite eosinofílica. Nessa revisão da literatura apresentamos um panorama atual sobre doenças eosinofílicas gastrointestinais com enfoque em gastrite eosinofílica e descrevemos aspectos relevantes a respeito da apresentação clínica, fisiopatologia, métodos diagnósticos, evolução natural da doença e tratamento.

**MÉTODO:** Revisão bibliográfica narrativa com artigos e resultados preliminares de ensaios clínicos publicados entre maio de 1998 até março de 2023, a partir das bases de dados: PubMed, WebOfScience, ScienceDirect, ClinicalTrials. Não houve restrições em relação ao delineamento do estudo. Foram excluídos os trabalhos referentes a causas secundárias de doenças eosinofílicas gastrointestinais.

**RESULTADOS E CONCLUSÕES:** A gastrite eosinofílica é um distúrbio inflamatório crônico com discreta predominância no sexo feminino. As doenças eosinofílicas gastrointestinais não esofágicas frequentemente estão associados a distúrbios atópicos, e os testes de alergia alimentar não são eficazes na identificação dos respectivos alérgenos. Além disso, parece haver uma maior prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com doenças eosinofílicas gastrointestinais em comparação a população geral.

**Palavras-chave:** eosinófilo, eosinofilia, gastrite, gastroenterite, inibidores da bomba de prótons.

## 1.1 INTRODUÇÃO

As doenças gastrointestinais eosinofílicas primárias (EGID) são um conjunto de patologias que acometem seletivamente os segmentos do trato gastrointestinal na ausência de causas secundárias, como alergias a medicamentos, infecções parasitárias e neoplasias malignas (1,2). Se apresentam clinicamente com sintomas gastrointestinais associados a disfunção do(s) segmento(s) do trato gastrointestinal envolvidos, e histologicamente por intensa inflamação eosinofílica (3). O grupo das EGID é subdividido em esofagite eosinofílica (EoE), gastrite eosinofílica (EoG), gastroenterite eosinofílica (EoGE), enterite eosinofílica (EoN) e colite eosinofílica (EoC) (3,4).

A gastrite eosinofílica é uma patologia com evidências limitadas, majoritariamente baseadas em relatos de caso ou série de casos (5). É caracterizada por uma densa infiltração de eosinófilos na parede estomacal, sendo a segunda apresentação mais comum entre as doenças eosinofílicas do trato gastrointestinal. Descrita pela primeira vez em 1937 a EoG tem manifestação clínica variável e que está relacionada a região da parede do trato gastrointestinal acometida (3,6). Os mecanismos fisiopatológicos exatos permanecem obscuros e sua epidemiologia é variável entre os estudos (7).

O objetivo dessa revisão foi buscar na literatura científica informações para definir um panorama geral a respeito do que se conhece sobre EoG atualmente. Abordamos aqui a epidemiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, os critérios e desafios diagnósticos, diagnóstico diferencial, tratamento e condições frequentemente associadas a EoG e outras EGID não EoE.



## 1.2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa com artigos e resultados preliminares de ensaios clínicos publicados entre maio de 1998 e março de 2023, a partir das bases de dados: PubMed, WebOfScience, ScienceDirect, ClinicalTrials. Os termos utilizados foram buscados em inglês e português, e incluíam os seguintes descritores com diferentes combinações: “gastrite”, “gastroenterite”, “eosinófilo”, “eosinofilia”, “esofagite”, “Inibidores da bomba de prótons”, “omeprazol”, “esomeprazol”, “criança”, “infância”, “dieta de eliminação”, “corticosteroides” e “epidemiologia”. Os trabalhos foram selecionados com o objetivo de estabelecer um panorama atual a respeito do que se conhece sobre gastrite eosinofílica. Não houve restrições em relação ao delineamento dos estudos. Os trabalhos referentes a causas secundárias de doenças eosinofílicas gastrointestinais foram excluídos desta revisão.

### 1.3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 1.3.1 EPIDEMIOLOGIA

As doenças eosinofílicas gastrointestinais (EoE, EoG, EoGE, EoN, EoC) são consideradas patologias raras que podem acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal. Embora a esofagite eosinofílica tenha sido amplamente estudada, poucos estudos epidemiológicos avaliaram a prevalência de EGID não EoE (8).

Em uma pesquisa eletrônica com médicos de diversas especialidades nos Estados Unidos da América (EUA), Spergel et al. encontrou uma prevalência geral de 52/100.000 para esofagite eosinofílica e 28/100.000 para gastroenterite eosinofílica e colite eosinofílica em conjunto (9). Por outro lado, em análise de um banco de dados comercial com os 26 principais sistemas de saúde dos EUA entre 2012 e 2017 Mansoor et al. encontrou uma prevalência para EGID não EoE de 5,1/100.000 com predominância ligeiramente maior no sexo feminino em comparação ao sexo masculino (5,3 versus 4,8/100.000), a prevalência também foi maior na população pediátrica em comparação com adultos (5,3/100.000 versus 5,1/100.000) (8). Em outra análise de um grande banco de dados dos EUA, Jensen et al. estimaram a prevalência de EoG distribuída conforme faixa etária, os valores encontrados para adultos e crianças foram de 7,7/100.000 e 4,4/100.000 respectivamente, com prevalência geral padronizada de 6,3/100.000 (10). A predominância feminina dentre as EGID foi mais evidente para a gastrite eosinofílica, onde a prevalência para o sexo feminino chegou a 7,9/100.000 versus 5,4/100.000 para o sexo masculino (10).

Mansoor et al. e Jensen et al. relataram também que os distúrbios atópicos como (rinite, asma, dermatite atópica, sinusite, e alergias alimentares) frequentemente estão associados as EGID não EoE (8,10). Em adultos as condições alérgicas estão associadas a EoG em até 34% dos casos, no entanto são ainda mais frequentes na população pediátrica, chegando a acometer 59% dos pacientes com gastrite eosinofílica (10).

Os resultados encontrados por Zhang et al. em uma série de casos com 42 pacientes, demonstrou que 30% dos pacientes com gastroenterite eosinofílica apresentavam rinite alérgica ou asma concomitante (11). Da mesma forma Caldwell et al., encontraram que metade dos 14 pacientes diagnosticados com gastrite

eosinofílica testaram positivo para alimentos ou aero alérgenos com teste cutâneo. Além disso, Caldwell et al. observou que apenas 13 de 128 pacientes portadores de EoG se apresentavam com eosinofilia gástrica isolada, sugerindo que a EoG é tipicamente parte de um espectro de EGID e não um evento isolado (12).

Licari et al. encontrou uma prevalência geral de EGID não-EoE de 1,9%, em pacientes com sintomas gastrointestinais encaminhados ao hospital. Nesse mesmo estudo a prevalência de atopia em pacientes portadores de EGID não EoE variou de 25% a 54%. A prevalência de comorbidades alérgicas (asma, rinite, eczema e alergia alimentar) foi semelhante aos relatados por estudos anteriores, e assim indicando uma forte associação entre EGID e doenças atópicas (13). No entanto a incidência de EoG isolada e de EGID não EoE, permanece desconhecida (10,12).

Além das condições alérgicas, as EGID podem se apresentar associadas a transtornos psiquiátricos a uma taxa muito superior à da população geral. Em uma coorte dos EUA, 7 de cada 10 pacientes com EGID foram diagnosticados com transtornos psiquiátricos, com predomínio de depressão e ansiedade, fator que pode estar associado há um atraso no próprio diagnóstico de EGID e dificuldades na adesão ao tratamento (14).

Enquanto a esofagite eosinofílica pediátrica é uma doença bem definida com guidelines estabelecidos, a gastrite eosinofílica possui evidências limitadas e um pequeno número de relatos de caso (5).

### 1.3.2 FISIOPATOLOGIA

#### **O Eosinófilo**

Os eosinófilos são células efetoras granulocíticas altamente especializadas que produzem e armazenam diversas moléculas biologicamente ativas, incluindo proteínas citotóxicas, citoestimuladoras, mediadores lipídicos, peptídeos quimiotáticos e citocinas. Esse granulócitos atuam na patogênese de inúmeros processos inflamatórios como infecções parasitárias por helmintos e doenças alérgicas, além disso, também estão envolvidos em processos de homeostase metabólica, reparo tecidual, termogênese, sobrevivência de células plasmáticas, produção de imunoglobulina A intestinal e atividade antitumoral (15,16). Foram denominados pela

primeira vez em 1897 por Paul Ehrlich que observou granulócitos sanguíneos corados com eosina (15,17).

Os eosinófilos representam até 6% das células nucleadas residentes na medula óssea, enquanto no sangue os valores normais limitam-se a até 500 células/ $\mu$ L (18). Eles podem ser detectados em vários órgãos (por exemplo, timo, útero, glândulas mamárias), no entanto a maioria deles migra para o trato gastrointestinal onde normalmente residem na lâmina própria de todos os segmentos, exceto o esôfago (16,18). Os eosinófilos gastrointestinais correspondem a maior parte da população de eosinófilos (16).

Os eosinófilos são produzidos na medula óssea a partir de células-tronco pluripotentes, que primeiro se diferenciam em um precursor híbrido com propriedades compartilhadas de basófilos e eosinófilos e depois em uma linhagem separada de eosinófilos (16). Na medula óssea os eosinófilos se desenvolvem e realizam sua maturação em processos que duram aproximadamente uma semana (18). A especificação da linhagem de eosinófilos é ditada pela interação de três classes principais de fatores de transcrição que incluem GATA-1, PU.1 e membros da família C/EBP (16). Embora esses fatores de transcrição sejam expressos em uma variedade de linhagens hematopoiéticas, seu mecanismo de ação em eosinófilos é único (16). A expressão de PU.1 em diferentes intensidades especifica linhagens celulares distintas, quando em níveis baixos especifica uma diferenciação linfocítica e em níveis altos uma diferenciação mieloide (16). Os fatores de transcrição GATA-1 e PU.1 possuem função antagônica na maioria dos tipos de células, no entanto eles têm atividade sinérgica na regulação da especificação da linhagem de eosinófilos (16). Destes fatores de transcrição, o GATA-1 é claramente o mais importante para a especificação da linhagem de eosinófilos (16).

Três citocinas são particularmente importantes na regulação do desenvolvimento de eosinófilos: interleucina-3, interleucina-5 e fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) (16). Tais citocinas fornecem sinais proliferativos e de diferenciação orientados pelos fatores de transcrição GATA-1, PU.1 e C/EBP (16). Destas três citocinas, a interleucina-5 é a que possui maior representatividade no processo de diferenciação eosinofílica, sendo também responsável pela manutenção dos eosinófilos teciduais e circulantes, além de prevenir a apoptose, promover a ativação celular e estimular a liberação de eosinófilos da

medula óssea para a circulação periférica (16,18). A interleucina-5 pode ser liberada por diversos grupos celulares, cujas principais fontes são representadas por células progenitoras CD34+, células linfoides inatas do tipo 2, linfócitos T helper 2 (Th2), células T natural killer e mastócitos. Além disso, a interleucina-5 também pode ser liberada pelos eosinófilos de forma autócrina e/ou parácrina (18).

O processo de migração dos eosinófilos da circulação para os tecidos envolve a interação entre eosinófilos e células endoteliais, em etapas que incluem a quimioatração, rolamento, adesão e migração (19). A quimioatração de eosinófilos para os tecidos é guiada por moléculas quimioatraentes locais. Essas moléculas são responsáveis pelo direcionamento dos eosinófilos para a lâmina própria do trato gastrointestinal e pelo recrutamento de eosinófilos para tecidos inflamados. Dentre as substâncias quimiotáticas que atuam nos eosinófilos, temos os derivados do ácido araquidônico, como o leucotrieno B<sub>4</sub>, fator ativador de plaquetas, produtos bacterianos, interleucina-3, interleucina-5, interleucina-16, GM-CSF e várias quimiocinas (19). Apesar de todas essas substâncias serem mediadoras do recrutamento de eosinófilos, a maioria não é seletiva para eosinófilos, exceto as eotaxinas 1, 2 e 3 (7,16).

Após a ativação celular, os eosinófilos aderem firmemente ao endotélio por meio de integrinas  $\beta 1$  e  $\beta 2$  e lectinas. As integrinas  $\beta 1$  interagem com a molécula 1 de adesão da célula vascular (VCAM-1), enquanto as integrinas  $\beta 2$  interagem com a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) nas células endoteliais. Já as lectinas do tipo imunoglobulina de ligação ao ácido siálico auxiliam na ligação dos eosinófilos à superfície celular (7). A VCAM-1 é induzida principalmente pela interleucina-4 enquanto ICAM-1 é induzida por uma variedade de mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina-1 e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (7,19).

Ao adentrarem nos tecidos e chegarem ao foco inflamatório, os eosinófilos podem rapidamente sofrer apoptose pelos macrófagos, sobrevivendo menos de 48 horas. No entanto, se forem estimulados por interleucina-3, interleucina-5 ou GM-CSF sobrevivem por períodos prolongados (20).

## Fisiopatologia das EGID

Os mecanismos fisiopatológicos exato das EGID não-EoE permanecem obscuros. Os processos fisiopatológicos sugeridos são multifatoriais e envolvem respostas mediadas por imunoglobulina E (IgE) e por células que incluem citocinas Th2 (interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-13) e quimiocinas (eotaxina-1, eotaxina-3 e integrina  $\alpha 4\beta 7$ ). Há ainda outros mediadores que participam dessas respostas e incluem interleucina-3, GM-CSF, fator de necrose tumoral  $\alpha$ , linfopoiatina estromal tímica e cisteinil leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>), que também recrutam eosinófilos, basófilos, mastócitos e prolongam a atividade dos linfócitos (17). Os mecanismos que estão por trás das EGID situam-se entre uma resposta mediada por IgE e outra do tipo Th2 tardia (7). O resultado dessa desregulação imunológica mista mediada por IgE e dependente de Th2 é o recrutamento, ativação e sobrevivência prolongada de eosinófilos, juntamente com a produção de IgE específica para o antígeno (7).

Sob condições Th2 induzidas por antígeno, o meio inflamatório, a eotaxina e a interleucina-5 são potentes reguladores dos níveis, da migração e da infiltração de eosinófilos. Além disso, os eosinófilos ativados também podem levar a um aumento da resposta IgE antígeno específica (7). Sabe-se ainda que os eosinófilos partilham uma relação de interdependência com mastócitos que induzem respostas eosinofílicas na mucosa gástrica. Em contrapartida, os eosinófilos ativam os mastócitos ao produzirem fatores de liberação para o desenvolvimento, maturação, degranulação e sobrevivência dos mastócitos (7). Nas respostas imunes Th2 de pacientes com EoG ocorre uma superprodução de eotaxinas, interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-13 e há uma menor produção de interferon- $\gamma$  diminuindo a ativação de macrófagos (7,12).

As análises dos perfis de transcrição de genoma da Gastrite eosinofílica realizadas por Caldwell et al., evidenciaram um transcriptoma gástrico proeminente, que se conserva, e que é demasiadamente distinto do transcriptoma da EoE. Apesar da EoG e EoE compartilharem mecanismos imunológicos, possuem etiologias diferentes (12).

### 1.3.3 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

As EGID são subdivididas em três variantes conforme a camada tecidual envolvida: mucosa, muscular e serosa. O acometimento da mucosa é o mais frequente, seguido pelo envolvimento da muscular e por último da serosa. Os sintomas de EGID são heterogêneos e estão associados ao segmento e a camada da parede gastrointestinal envolvida (5,7).

Os sintomas mais frequentes na EoGE são a dor abdominal, presente em metade dos pacientes, seguido por diarreia, náusea, vômitos, dor torácica e diarreia. Em menor número pode ocorrer sangramento gastrointestinal, distensão abdominal, pirose, déficit de crescimento (10). O tipo muscular está mais associado ao espessamento da parede intestinal, intussuscepção, obstrução intestinal e pilórica, além de icterícia obstrutiva. Por outro lado, o tipo seroso está associado à presença de ascite eosinofílica, peritonite e perfuração (7).

Nos raros casos em que ocorre EoG isolada a sintomatologia é semelhante, no entanto a frequência de sintomas como a diarreia é menor, em contrapartida há um aumento da prevalência de pirose (8,10). Além disso, há relatos atribuindo a EoG como causadora de úlceras gigantes isoladas resistentes a inibidores de bomba de prótons (IBP), principalmente em meninas adolescentes (3).

Aproximadamente 70% dos adultos com EGID não EoE apresentam alguma condição psiquiátrica, sendo os transtornos mais comuns a depressão e a ansiedade, com prevalências de 49% e 52% respectivamente, níveis marcadamente superiores aos da população dos EUA. Entre os pacientes com EGID não EoE 70% recebem alguma medicação psiquiátrica enquanto que entre a população adulta americana esse índice é de 11% (14).

Dentre as crianças portadoras de EGID não EoE, 37% foram diagnosticadas com uma condição psiquiátrica, prevalência duas vezes maior que a observada nos EUA. Os transtornos psiquiátricos mais comumente encontrados nesta população englobam a depressão, ansiedade e transtorno de déficit de atenção (14).

Os mecanismos envolvidos na associação de doenças psiquiátricas e um diagnóstico concomitante de EGID não é conhecido, mas podem estar associados aos tratamentos onerosos e caros, bem como falta de conscientização e apoio social em torno do diagnóstico (14).

### 1.3.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de EGID pode ser difícil e muitas vezes postergado, sobretudo porque os sintomas apresentados são inespecíficos e heterogêneos (7). Em média há um atraso de 3,6 anos desde a apresentação dos sintomas até o diagnóstico de EoG (20). Os critérios diagnósticos incluem sintomas gastrointestinais recorrentes, aumento de eosinófilos em biópsias e ausência de causas secundárias de eosinofilia gastrointestinal (5).

A concentração normal de eosinófilos ao longo do trato gastrointestinal aumenta do esôfago ao ceco, onde atinge um pico de concentração, a partir daí segue em declínio constante. O estômago apresenta uma concentração de eosinófilos na ausência de doenças orgânicas variando de 0 a 84 eosinófilos por  $\text{mm}^2$  (eos/ $\text{mm}^2$ ), enquanto bulbo duodenal de 7 a 67 e a segunda porção do duodeno de 0 a 105 eos/ $\text{mm}^2$  (21). Embora não haja consenso sobre os pontos de corte para os eosinófilos gástricos, Lwin et al. e Collins et al. recomendam que para o diagnóstico de gastrite eosinofílica os pacientes tenham biópsias gástricas com uma densidade média  $\geq 127$  eosinófilos/ $\text{mm}^2$  ou  $\geq 30$  eosinófilos por campo de grande aumento (eos/HPF), em pelo menos 5 campos, enquanto Ko et al. estabelece um limiar  $\geq 70$  eos/HPF em 3 ou mais HPF (22–24). Vale ressaltar que as contagens de eosinófilos em campos de alta potência, podem sofrer variações a depender do modelo e fabricante do microscópio e devem se basear preferencialmente na quantidade eosinófilos por  $\text{mm}^2$  (21).

Outras características histológicas também podem auxiliar no diagnóstico de EoG e EoGE, como a presença de aglomerados de eosinófilos em biópsias gástricas, eosinófilos na camada muscular, destruição glandular e presença de eosinófilos intraepiteliais (7). Apesar do aumento do número de eosinófilos teciduais na EoG, o achado endoscópico mais comum é uma aparência normal, seguido por eritema em 24% dos casos, ulceração em 8%, nodularidade em 8% e friabilidade da mucosa em 6%. Esses achados reforçam a importância da realização de biópsias para o diagnóstico de EoG (7).



### 1.3.5 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

A EoGE é um distúrbio gastrointestinal raro e pouco se conhece sobre a sua evolução natural. Em uma coorte retrospectiva, Chambrun et al. analisou o prontuários de 43 pacientes com EoGE e identificou três padrões distintos de evolução da doença: 42% dos pacientes apresentaram um único surto de EoGE, definido por sintomas clínicos presentes por menos de 6 meses associados à ausência de qualquer recidiva após o surto inicial; 37% apresentaram um curso recorrente de EoGE, definido por pelo menos 2 recidivas da doença separados por um período sem sintomas digestivos e sem eosinofilia sanguínea; 21% apresentaram um curso contínuo da doença, definido por sintomas gastrointestinais persistentes crônicos por mais de 6 meses e sem períodos de remissão. Entre aqueles com curso recorrente de EoGE houve em média 5,2 surtos em um período de 13 anos. O intervalo entre os surtos da doença variou de 2 meses a vários anos (25).

Os pacientes com remissão espontânea precoce possuem um menor risco de recidiva clínica em comparação com pacientes que necessitaram de tratamento ao diagnóstico, além disso a hipereosinofilia no momento do diagnóstico parece ser um fator de risco para recidiva clínica (25).

### 1.3.6 TRATAMENTO

Em decorrência da raridade da EoG e EoGE tem sido um desafio validar diferentes opções de tratamento para essas condições. Até o momento não há diretrizes disponíveis sobre o manejo clínico de pacientes com EGID distais ao esôfago. Além disso, a presença fisiológica de eosinófilos no estômago e na mucosa intestinal representa um desafio no estabelecimento de um limiar patológico para EoG/EoGE (5,7). Várias opções terapêuticas têm sido propostas para o manejo de EGID não EoE, os corticoides constituem a base do tratamento, embora o tipo a duração e a dosagem variem (7).

## **Corticosteroides**

Os corticoides são a primeira linha de tratamento para EoG e são capazes de inibir fatores de crescimento de eosinófilos, como interleucina-3, interleucina-5 e GM-CSF. A prednisona é frequentemente a primeira escolha, com doses de 20 a 40 mg/dia, ou em doses mais altas (0,5–1 mg/kg por dia). Em ambos os casos a duração inicial do tratamento é de 2 semanas, seguido por uma redução gradual da dosagem em períodos que variam de 1 a 3 meses (5,7). Em um estudo retrospectivo nos EUA com 59 pacientes acometidos por EoG, dos 30 pacientes que receberam apenas terapia com esteroides, 88% tiveram melhora ou resolução dos sintomas. Dos 16 pacientes que receberam esteroides em associação com outra terapia, 94% apresentaram melhora ou resolução dos sintomas. Em outro estudo retrospectivo nos EUA de 44 pacientes com EGID (EoG 91% e EoC 9%), 36 pacientes receberam corticosteroides em conjunto com outras terapias, dos quais 60% apresentaram resolução dos sintomas e 51% remissão histológica (7). Outras séries de casos relataram remissão clínica em 50 a 90% dos pacientes com EGID tratados com corticosteroides (5).

Alcançada remissão clínica, pode ser necessário um tratamento de manutenção com dose baixa de prednisona, usualmente de 5 a 10 mg por dia, ou a dose mínima necessária para garantir uma resposta clínica satisfatória. Uma alternativa à prednisona é a budesonida, um esteroide de baixa potência com alta atividade glicocorticoide tópica e baixa biodisponibilidade sistêmica, minimizando os efeitos colaterais sistêmicos (5,7). A dose recomendada de budesonida é de 9 mg/dia que pode ser utilizada isolada ou em associação à prednisona, com redução gradual até a dose mínima necessária (5,7). O uso de corticosteroides sistêmicos é limitado por seus efeitos colaterais indesejáveis de longo prazo, em particular (retardo do crescimento, anormalidades ósseas e supressão do eixo adrenal). Além disso, até 20% dos pacientes com EoGE desenvolvem dependência de corticosteroides (5).

## **Inibidores de bomba de prótons**

Os IBP são potentes inibidores da bomba de prótons da célula parietal gástrica. Um mecanismo proposto para os IBP, demonstrado por Zhang et al., é de que o

omeprazol atua diminuindo significativamente a expressão de eotaxina-3 (quimioatraente de eosinófilos) estimulada por interleucina-4 e interleucina-13. Além disso, o omeprazol reduz a transcrição do mRNA da eotaxina-3 reduzindo a ligação de STAT6 e da RNA polimerase ao promotor da eotaxina-3 (26).

Em estudo retrospectivo, Pesek et al. analisou dados de 373 pacientes (317 crianças e 56 adultos) com EGID não EoE dos quais 38% apresentavam EoG. No grupo com EoG, 61% receberam inibidores de bomba de prótons, sendo o medicamento mais utilizados neste estudo (27). Em estudo prospectivo, Gutierrez et al. avaliaram cinquenta e uma crianças com eosinofilia esofágica tratadas com esomeprazol na dose de 1 mg/Kg por dose, duas vezes ao dia. A melhora histológica foi observada em 35 crianças (68,6%), 24 (47%) entraram em remissão e 11 (21,6%) tiveram redução da eosinofilia esofágica. A redução dos sintomas foi percebida em mais de 82% dos pacientes, com melhora completa em 47% dos casos analisados (28).

A pesquisa de inibidores da bomba de prótons em EGID não EoE é limitada, e durante esta revisão não foram encontrados estudos que demonstrem os mecanismos específicos dos IBP na EoG.

## **Dieta**

As restrições alimentares constituem um tratamento conservador e eficaz de EGID, sobretudo para a variante mucosa (7). Dentre as opções dietéticas para o tratamento de EGID, as dietas de eliminação e a dieta elementar figuram entre as mais comuns. A dieta de eliminação de 6 alimentos (6-FED), exclui da alimentação leite de vaca, trigo, ovo de galinha, soja, frutos do mar (peixe, marisco) e nozes (amendoim, nozes), já a dieta de eliminação de 7 alimentos (7-FED) elimina os itens anteriores e a carne vermelha. As dietas de eliminação são um método eficaz na redução dos sintomas, bem como da eosinofilia histológica e periférica, mas não deve ser utilizada como monoterapia (7).

Os testes de alergia alimentar (Prick Test, teste de contato e dosagem de IgE específico para alérgenos séricos) não são eficazes na identificação dos alérgenos relacionados às EGID (7). A utilidade desses testes é reservada aos pacientes com sintomas de alergia alimentar IgE mediada (7). Além disso, a resposta à dieta de

eliminação não corresponde a alergias alimentares identificadas por testes cutâneos ou níveis séricos de IgE específica (5).

A dieta elementar é uma fórmula composta de aminoácidos, carboidratos e lipídios que é nutricionalmente completa, uma estratégia eficiente no tratamento de EoGE. Resultados primários de um estudo prospectivo encontrou que dos 15 participantes com EoGE que realizaram dieta elementar, todos apresentaram remissão histológica após 6 semanas de dieta (29). Contudo os pacientes podem ter sua qualidade de vida reduzida devido a monotonia alimentar, má palatabilidade e custo relativamente alto (6).

### **Antagonistas do receptor de leucotrieno**

O montelucaste é um inibidor seletivo de leucotrieno (LTD<sub>4</sub>) que bloqueia a permeabilidade vascular induzida por leucotrieno, a contração do músculo liso e a quimiotaxia de eosinófilos e basófilos. A eficácia do montelucaste nas EGID é controversa (5). Os antagonistas dos receptores de leucotrieno podem ser considerados como adjuvantes do tratamento de base (7).

### **Estabilizadores de mastócitos**

O cromoglicato de sódio é um estabilizador de mastócitos que inibe a degranulação de mastócitos e previne a liberação de histamina, leucotrienos e mediadores da quimiotaxia de eosinófilos. Pode ser utilizado como adjuvante no tratamento de EGID, auxiliando a reduzir as doses de corticosteroides. A dose oral recomendada varia de 100 a 300 mg por dose, três a quatro vezes ao dia (5,7). Nos estudos de Pesek et al. apenas 1% dos pacientes com EoG receberam estabilizadores de mastócitos, ocupando uma das últimas posições entre as terapias utilizadas (27).

### **Anti-histamínicos**

O cetotifeno é um anti-histamínico H<sub>1</sub> seletivo de segunda geração e estabilizador de membrana de mastócitos. A dose usual é de 1-2 mg duas vezes ao dia (7). Há poucos estudos sobre os anti-histamínicos e sua utilidade nas EGID com

alguns relatos apresentando diminuição da eosinofilia tecidual enquanto outros referem apenas melhora dos sintomas sem remissão histológica. Semelhante a outros anti-histamínicos, são necessários mais dados para entender o seu papel nas EGID (3,7).

### **Agentes anti interleucina-5**

O Reslizumabe e Mepolizumabe são dois anticorpos monoclonais humanizados que se ligam à interleucina-5 com alta afinidade, promovendo uma redução da sobrevivência dos eosinófilos e subsequente supressão da eosinofilia tecidual (5,7). Em um estudo com 226 crianças e adolescentes com EoE, o Reslizumabe foi capaz de reduzir a contagem de eosinófilos em até 67%. Por outro lado, em estudo com 4 pacientes com EoGE, 3 desses pacientes apresentaram redução da eosinofilia tecidual e periférica, mas persistiram com sintomas. Além disso Reslizumabe pode levar a eosinofilia rebote após a descontinuação do tratamento (7). O Mepolizumabe foi capaz de reduzir a eosinofilia tecidual e periférica em um estudo envolvendo crianças e adultos com EoE, entretanto não houve melhora clínica (5).

### **Benralizumabe**

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à subunidade alfa do receptor de interleucina-5 e induz a apoptose de eosinófilos por meio de células natural killer (7). Resultados preliminares de um ensaio clínico randomizado envolvendo 26 pacientes com EoG ou EoGE, demonstrou uma remissão histológica em 77% dos pacientes que receberam Benralizumabe contra 8% no grupo placebo. Houve também normalização do transcriptoma gástrico nos indivíduos que receberam Benralizumabe (30). As terapias utilizadas atualmente para o tratamento das EGID, em especial a EoG, são ineficazes na erradicação da doença, uma vez que não alteram a expressão gênica. Logo as principais vias moleculares envolvidas permanecem ativas em algum grau (12). No entanto, o Benralizumabe pode mudar drasticamente este paradigma (30).

**AK002**

Ak002 é um anticorpo anti-siglec-8 que demonstrou esgotar a contagem de eosinófilos por apoptose e inibir a ativação de mastócitos. O estudo ENIGMA conduzido em 65 pacientes adultos com EoG/EoGE e demonstrou diminuição de 86% na contagem de eosinófilos no trato gastrointestinal e melhora dos sintomas clínicos em 63% dos pacientes em comparação com 5% no grupo placebo (7).

## 1.4 CONCLUSÃO

EoG é um distúrbio inflamatório crônico raro com apresentação clínica heterogênea, cuja incidência é desconhecida e a prevalência estimada é de 6,3/100.000 com discreta predominância do sexo feminino. Apenas uma pequena parcela dos pacientes com EoG tem apresentação isolada, sugerindo que a EoG é tipicamente parte de um espectro de EGID e não um evento isolado. Embora não haja um padrão ouro para o diagnóstico de EoG, a endoscopia digestiva alta com biópsias é o exame recomendado. Os pontos de corte para eosinofilia gástrica ainda não estão bem estabelecidos, mas sugere-se valores  $\geq 127$  eos/mm<sup>2</sup>.

As EGID não EoE frequentemente estão associados a distúrbios atópicos, com uma prevalência quase duas vezes maior em crianças quando comparado aos adultos. Os testes de alergia alimentar não são eficazes na identificação dos alérgenos relacionados a EGID, sua utilidade é reservada aos pacientes com sintomas de alergia alimentar IgE mediada. Além disso, a resposta à dieta de eliminação não corresponde a alergias alimentares identificadas por testes cutâneos ou níveis séricos de IgE específica. Outra condição frequentemente associada as EGID são os transtornos psiquiátricos, que parecem se apresentar a uma taxa muito superior à da população geral, podendo levar há um atraso no próprio diagnóstico de EGID e dificuldades na adesão ao tratamento. Logo, é vital manter um elevado índice de suspeição para EGID não EoE e atentar-se para aspectos psicológicos e psiquiátricos desses pacientes.

Apesar da EoG e EoE compartilharem mecanismos imunológicos, a EoG possui um transcriptoma gástrico proeminente, que se conserva, e que é bastante distinto do transcriptoma da EoE. Classicamente os tratamentos utilizados no manejo da EoG limitam-se a controlar a doença e não são capazes de alterar o transcriptoma gástrico. No entanto, resultados preliminares de um estudo com Benralizumabe sugerem a normalização do transcriptoma gástrico, o que pode alterar drasticamente o modo como lidamos com a EoG.

O tratamento padrão da EoG consiste na administração de corticosteroides, mas curiosamente os IBP são a medicação mais utilizada, em parte para o controle de sintomas, e por vezes para o tratamento da própria eosinofilia. Os IBP parecem ser capazes de reduzir significativamente a expressão de quimioatrentes de eosinófilos,

mas carecem de estudos para confirmação de eficácia. As dietas de eliminação têm se destacado pela elevada efetividade em proporcionar remissão clínica e histológica, no entanto podem reduzir significativamente a qualidade de vida de pacientes que muitas vezes já se encontram fragilizados.

A história natural da EoGE permanece desconhecida, mas sabe-se que a hipereosinofilia no momento do diagnóstico parece ser um fator de risco para recidiva clínica, fato que pode alertar ao profissional assistente a necessidade de maior vigilância clínica para esse grupo de pacientes.

Ainda há muitas questões a serem elucidadas sobre as EGID não EoE e que carecem de grandes ensaios clínicos padronizados. A recente padronização da nomenclatura, melhor definição dos critérios diagnóstico e a divulgação desse grupo de doenças tão heterogênea, podem contribuir para facilitar o diagnóstico, e o reconhecimento da história natural da doença.



## REFERÊNCIAS

1. Powell N, Walker MM, Talley NJ. Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. março de 2010;7(3):146–56.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2004;113(1):18.
3. Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(Suppl. 4):18–28.
4. Dellon ES. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. 2022;14.
5. Licari A, Votto M, D’Auria E, Castagnoli R, Caimmi SME, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr Pediatr Rev*. 1º de julho de 2020;16(2):106–14.
6. Zhang M, Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review: Eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol Hepatol*. janeiro de 2017;32(1):64–72.
7. Chen PH, Anderson L, Zhang K, Weiss GA. Eosinophilic Gastritis/Gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep*. agosto de 2021;23(8):13.
8. Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. novembro de 2017;15(11):1733–41.
9. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, et al. Variation in Prevalence, Diagnostic Criteria, and Initial Management Options for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. março de 2011;52(3):300–6.
10. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janeiro de 2016;62(1):36–42.
11. Zhang L, Duan L, Ding S, Lu J, Jin Z, Cui R, et al. Eosinophilic gastroenteritis: Clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients. *Scand J Gastroenterol*. setembro de 2011;46(9):1074–80.
12. Caldwell JM, Collins MH, Stucke EM, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol*. novembro de 2014;134(5):1114–24.
13. Licari A, Votto M, Scudeller L, De Silvestri A, Rebuffi C, Cianferoni A, et al. Epidemiology of Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in

- Symptomatic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* junho de 2020;8(6):1994-2003.e2.
14. Reed CC, Ketchem CJ, Miller TL, Dellon ES. Psychiatric Comorbidities Are Highly Prevalent in Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* abril de 2022;20(4):e664–70.
  15. Willebrand R, Voehringer D. Regulation of eosinophil development and survival: *Curr Opin Hematol.* janeiro de 2017;24(1):9–15.
  16. Rothenberg ME, Hogan SP. THE EOSINOPHIL. *Annu Rev Immunol.* 1º de abril de 2006;24(1):147–74.
  17. Blanchard C, Rothenberg ME. Chapter 3 Biology of the Eosinophil. Em: *Advances in Immunology* [Internet]. Elsevier; 2009 [citado 20 de outubro de 2022]. p. 81–121. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065277608010031>
  18. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Saporiti N, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1–28.
  19. Rothenberg ME. Eosinophilia. Epstein FH, organizador. *N Engl J Med.* 28 de maio de 1998;338(22):1592–600.
  20. Chehade M, Kamboj AP, Atkins D, Gehman LT. Diagnostic Delay in Patients with Eosinophilic Gastritis and/or Duodenitis: A Population-Based Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* maio de 2021;9(5):2050-2059.e20.
  21. Hoofien A, Oliva S, Karl-Heinz Auth M, Brook E, Giordano C, Zouzo V, et al. A Quantitative Assessment of Mucosal Eosinophils in the Gastrointestinal Tract of Children Without Detectable Organic Disease. *Pediatr Dev Pathol.* março de 2022;25(2):99–106.
  22. Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol.* abril de 2011;24(4):556–63.
  23. Collins MH, Capocelli K, Yang GY. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Pathology. *Front Med.* 15 de janeiro de 2018;4:261.
  24. Ko HM, Morotti RA, Yershov O, Chehade M. Eosinophilic Gastritis in Children: Clinicopathological Correlation, Disease Course, and Response to Therapy. *Am J Gastroenterol.* agosto de 2014;109(8):1277–85.
  25. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva J, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, et al. Natural History of Eosinophilic Gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* novembro de 2011;9(11):950-956.e1.
  26. Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, et al. Omeprazole Blocks STAT6 Binding to the Eotaxin-3 Promoter in Eosinophilic Esophagitis Cells. Kalinichenko VV, organizador. *PLoS ONE.* 21 de novembro de 2012;7(11):e50037.

27. Pesek RD, Reed CC, Muir AB, Fulkerson PC, Menard-Katcher C, Falk GW, et al. Increasing Rates of Diagnosis, Substantial Co-Occurrence, and Variable Treatment Patterns of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis Based on 10-Year Data Across a Multicenter Consortium. *Am J Gastroenterol*. junho de 2019;114(6):984–94.
28. 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*. maio de 2016;62(5):704–10.
29. Gonsalves N. Effect of Elemental Diet on Adult Patients With Eosinophilic Gastroenteritis [Internet]. Disponível em: CTG Labs - NCBI [Internet]. [beta.clinicaltrials.gov](https://beta.clinicaltrials.gov). [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03320369>
30. Rothenberg ME. Benralizumab for Eosinophilic Gastritis [Internet]. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati; 2023 mar. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03473977>

## ANEXO A - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA



### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

#### INSTRUÇÕES PARA SUBMISSÃO NO GNPAPERS

Os artigos aprovados pelo Corpo Editorial, serão publicados em acesso aberto. Não haverá cobrança aos autores em nenhuma etapa da submissão dos manuscritos. Todos os artigos serão publicados sob a licença: *Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY)*.

#### PROCESSO DE REVISÃO

Todo material científico passa por processo de revisão duplo-cego (*double-blind*) realizado por especialistas. Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado ao Editor-chefe, que faz uma revisão inicial quanto aos padrões de exigência da revista Residência Pediátrica (RP) e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remete o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Editor-chefe os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos visando oferecer a oportunidade pedagógica no processo de elaboração de um artigo científico.

Os artigos poderão ser enviados em português e inglês. A submissão on-line deverá ser feita através do endereço do GNPapers/RP na internet: <https://www.gnpapers.com.br/rp/> no qual constam as orientações necessárias. Quando entrar neste link, o sistema irá pedir seu nome de usuário e senha caso já esteja cadastrado. Caso contrário, clique no botão "Criar novo

usuário" e faça seu cadastro. Ou ainda, caso tenha esquecido sua senha, será possível recuperá-la em "Recuperar Senha".

Lembramos ainda que nos estudos que envolvam seres humanos ou animais deverá ser informado o número de protocolo de aprovação do estudo pela Comissão de Ética da instituição onde o mesmo foi realizado. O conteúdo completo do artigo original deve obedecer aos "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (<https://www.icmie.org/recommendations/translations/portuguese2014.pdf>). Ao submeter o artigo à avaliação da revista RP, os autores deverão assinar o formulário disponível no site de GNPapers/RP, no qual os autores reconhecem que, a partir do momento da aceitação do artigo para publicação, a revista RP passa a ser detentora dos direitos autorais do manuscrito.

A formatação do texto não é necessária, pois será feita automaticamente pelo Sistema GNPapers, e posteriormente caso seja aprovado, receberá a formatação padrão da RP durante a diagramação para impressão.

#### **PROCESSO DE SUBMISSÃO**

O processo de submissão é composto por sete passos que o autor (já cadastrado) deverá seguir:

**1º: Informar seção do artigo;**

**2º: Informar título e descritores;**

**3º: Cadastrar todos os autores e informar a filiação institucional de cada um deles**

**4º: Informar resumo**

**5º: Incluir manuscrito**

**6º: Enviar imagens, figuras e/ou tabelas**

**7º: Pré-visualização e Termo de Submissão (Copyright).**

No final da submissão, o sistema oferece a opção de salvar uma cópia de seu manuscrito em formato PDF para seu controle.

**1º passo: Classificação dos artigos**

Deverão ser submetidos artigos nos quais o primeiro autor seja, preferencialmente, um médico residente, sob supervisão do preceptor. Serão considerados preceptores os médicos que participam das atividades pedagógicas ou do treinamento em serviço e que preferencialmente integrem o serviço ao qual o residente esteja vinculado. Os alunos de graduação poderão participar como coautores. Outros profissionais de saúde que lidem com crianças e adolescentes também poderão enviar os seus artigos.

Escolher entre as opções:

**Artigo Original:** Artigo com resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental, conceitual e de revisões críticas da literatura. Este tipo de artigo deve ser de apresentação abrangente e trazer contribuição científica relevante. Artigo com no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências. Deverão constar os seguintes tópicos: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. O número de referências não deve exceder de 30. O número total de tabelas e figuras não deve ultrapassar de quatro.

**Relatos de casos:** artigos breves, com um limite de 1.500 palavras, excluindo referências e tabelas. Serão considerados nessa categoria relatos de casos de pacientes ou situações singulares ou doenças raras. O texto deve seguir o formato: introdução breve que situa o leitor quanto à importância e os objetivos do artigo; relato resumido do caso; e comentários que discutam aspectos relevantes e comparem o relato com outros descritos na literatura. O número máximo de referências é de 15. Não incluir mais de duas figuras ou tabelas. O resumo não precisa ser estruturado.

**Artigo de Revisão:** avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de interesse clínico como, metodologias, revisões sistemáticas e não-sistemáticas e metanálises, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico. Devem se limitar a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. Não obedece a um esquema rígido de seções.

**Caso Clínico Interativo:** descrição de um caso clínico com perguntas que visem estimular o raciocínio dos leitores. Consiste na apresentação de um caso clínico, com no máximo 300 palavras, seguido de um módulo interativo de perguntas e respostas contendo não mais do que cinco opções de escolha. Na preparação do caso clínico, sugere-se que o módulo se inicie pela hipótese diagnóstica, seguida de exame(s) complementar(es) necessário(s) para a confirmação do diagnóstico inicial e finalmente do respectivo tratamento. Questões relativas à prevenção ou ao prognóstico podem ser incluídas quando possível. As respostas serão exclusivamente online.

**Ética Médica:** orientações éticas relativas às situações cotidianas vivenciadas pelos residentes.

**TOP:** compreende Tópicos Obrigatórios em Pediatria, que apresentem temário relevante para o residente.

**Fique ALERTA!:** destina-se a fornecer alertas aos leitores quanto a condutas, procedimentos e práticas tomando por base publicações e documentos públicos que poderão ser consultados por meio de links.

**Ponto de Vista:** tópicos selecionados que expressem controvérsias, experiências pessoais ou reflexões sobre temas pediátricos atuais.

**Resenha:** resumo crítico de artigos científicos e de protocolos nacionais e internacionais.

**Editorial:** a convite dos editores abordando algum tópico específico da revista.

**Cartas ao Editor:** correspondência dirigida à revista Residência Pediátrica tratando de assuntos referentes a material publicado em números anteriores, com um máximo de 1000 (mil) palavras e 6 (seis) referências.

## **2º Passo: Informar título e descritores**

Informe o título do trabalho, em português e inglês. Informe, também, de 3 a 6 descritores em português e de 3 a 6 descritores em inglês (*keywords*) correspondentes. Ao digitar o descritor, no local informado, e apertar "enter" no teclado, automaticamente o sistema irá verificar se o descritor existe, se não existir, aparecerá a mensagem "descritor inválido" e será necessário colocar outro. Os descritores estão de acordo com o DECS - Descritores de Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>). Importante: O sistema não aceitará trabalhos duplicados em nome do mesmo autor principal. Caso o mesmo trabalho seja submetido por autores diferentes, a RP se reserva o direito de excluir tais trabalhos do sistema.



**3º Passo: Cadastrar todos os autores e informar a filiação institucional de cada um deles**

Cadastre, obrigatoriamente, cada autor, informando nome completo, cargo e titulação. O CPF poderá ser informado posteriormente. O autor que submeter o artigo no sistema será o autor principal, não podendo ser alterado. A ordem dos coautores pode ser alterada facilmente usando as "setas" exibidas na tela.

**4º Passo: Informar Resumo**

O Resumo/Abstract conterão no máximo 250 palavras em português/inglês cada um deles, pois o que passar disto será cortado pelo sistema, e um aviso será exibido ao autor. Evite o uso de abreviaturas. Deverão estar estruturados em: Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. Do contrário o sistema os bloqueará. Todas as informações constantes neste texto deverão estar também no artigo. O Abstract antecederá o resumo em português. O autor deverá preencher os campos: Instituição, Nome e Endereço para correspondência, Suporte financeiro (Deverá ser provida qualquer informação sobre concessões ou outro apoio financeiro), e a carta ao editor (opcional).

**5º Passo: Incluir manuscrito**

Insira o artigo em formato Microsoft Word, clicando no local indicado na tela para selecionar o arquivo no computador e enviar ou arrastando o documento do computador até a parte indicada no navegador. Após o envio do documento, é possível ter uma pré-visualização do mesmo em formato HTML, PDF ou DOC.

**IMPORTANTE:** Nunca coloque neste campo os nomes de autores, ou qualquer outra informação que possa identificar onde o trabalho foi realizado (Instituição, Hospital, etc.). Tal exigência se deve ao fato de o processo de revisão transcorrer em regime de duplo-cego. A não observância deste detalhe fará com que seu trabalho seja devolvido como FORA DE PADRÃO, para que seja corrigido pelo autor, e conseqüentemente atrasará a publicação final, caso seja aprovado.

**6º Passo: Enviar imagens e figuras.**

As imagens, figuras deverão, obrigatoriamente, ter DPI igual ou superior a 300, ter largura superior a 1000px, estar em formato JPG, GIF ou TIF e o tamanho máximo ser de 8MB. Logo após serão exibidas miniaturas das imagens, e ao lado de cada uma há um botão azul escrito "legenda", que deverá ser clicado para preencher o título e a legenda de cada imagem submetida.

**IMPORTANTE:** tabelas e gráficos têm que estar inseridos no corpo do texto, em formato word.

**7º Passo: Pré-visualização e Termo de Submissão (Copyright).**

Este é o último passo para completar a submissão do artigo. Nesta tela o autor terá a opção de visualizar seu trabalho no sistema e também pode salvar uma versão em PDF de seu trabalho recém-submetido. Em seguida, é necessário a leitura do "Termo de submissão (Copyright)" e caso concorde, clicar em "Concordo e aceito os termos de submissão".

**Importante:** O autor deverá clicar em "OK" quando aparecer a aba referente a finalização da submissão, para que haja a confirmação do trabalho enviado.

É possível consultar o termo, previamente, no link:  
<https://drive.google.com/file/d/1kbigJLcrEVzGVBxLI533RtSQOOCEUef/view?usp=sharing>

#### **PROCEDIMENTOS APÓS A SUBMISSÃO (NOTIFICAÇÕES VIA E-MAIL)**

Ao terminar a submissão de seu trabalho, será gerado um e-mail informando se a submissão foi efetuada corretamente, e quando seu trabalho for recebido e conferido se está dentro dos padrões também será gerado outro e-mail. Caso o artigo esteja "Fora de padrão", o autor será avisado por e-mail e poderá corrigi-lo entrando no GNPapers/RP em <https://www.gnpapers.com.br/rp/>

O autor que submeteu o trabalho poderá acompanhar a tramitação de seu trabalho a qualquer momento pelo GNPapers/RP, através do código de fluxo gerado automaticamente pelo SGP, ou ainda pelo título de seu trabalho.

Atenção: Como o sistema gera e-mails automaticamente conforme seu artigo estiver tramitando, é imprescindível, que o autor **DESABILITE** seus filtros de **SPAM** em seus respectivos provedores, ou que configurem suas contas de e-mail para **ACEITAR** qualquer mensagem do domínio [residenciapediatria.com.br](mailto:residenciapediatria.com.br). Para informações sobre como configurar seu filtro de spam entre em contato com seu provedor de acesso.

#### **DIRETRIZES PARA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO**

Abreviações – Escreva por extenso em seu primeiro aparecimento no texto. Evite notas de rodapé.

Agradecimentos – Devem ser breves e objetivos e vir após o texto. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes.

Referências Bibliográficas – As referências bibliográficas devem ser formatadas de acordo com a norma Vancouver. No site da U.S. National Library Of Medicine ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)), os autores podem consultar uma lista de exemplos extraídos ou baseados em "Citing Medicine", para uso geral facilitado. Serão aceitas no máximo 30 (trinta), que devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Nos casos específicos: "Relato de Caso" aceitaremos apenas 15 (quinze) e "Carta ao Editor" apenas 6 (seis). Abaixo, são apresentados alguns exemplos de referências bibliográficas de acordo com a norma Vancouver:

**Artigos em periódicos:**

1. Até seis autores: Souza KCT, Martins ACPMLC, Lima GM. A importância da atenção primária em saúde na formação do pediatra. *Resid Pediatr.* 2011;1(1):12-15
2. Mais de seis autores: Fernandes SSC, Ibiapina CC, Lasmar LMLBF, Alvim CG, Andrade CR, Picinin IFM, et al. Inflamação nas vias aéreas em crianças e adolescentes com asma. *Resid Pediatr.* 2011;1(1):16-9
3. Organização como autor: Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002; 40(5):679-86.
4. Sem autor: Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics.* 1995;95:314-7.

**Livros:**

Residência **RP** Pediátrica  
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria  
ISSN-Online: 2236-6814

1. Livro todo: Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4ª edition. St. Louis: Mosby; 2002.

2. Capítulo de livro: Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Trabalhos acadêmicos: Tannouri AJR. Campanha de prevenção do AVC: doença carotídea extracerebral na população da grande Florianópolis [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Curso de Medicina, Departamento de Clínica Médica; 2005.

Homepage/website: International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Recommendations on Biochemical & Organic Nomenclature, Symbols & Terminology etc. [Internet]. London: University of London, Queen Mary, Department of Chemistry; [atualizado em 2006 Jul 24; citado em 2007 Feb 22]. Disponível em: <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/>.

Documentos do Ministério da Saúde: Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde, Política Nacional de Humanização da Atenção e Gestão do SUS. Acolhimento e classificação de risco nos serviços de urgência. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

Apresentação de trabalho: Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

Tabelas - Devem ser numeradas tabelas com números arábicos e devem ser intituladas concisamente. Abreviações usadas na tabela devem ser definidas em notas de rodapé da tabela. Use fontes minúsculas sobrescritas para listar notas de rodapé. Tabelas devem fazer parte do conteúdo do manuscrito, em formato word.

Legendas de figura - Devem ser digitadas legendas para cada figura, durante o primeiro passo da submissão. Devem ser definidos todos os símbolos, título, setas, e abreviações usadas nas figuras e nas legendas.

Fotografias - As fotos submetidas deverão estar na melhor resolução possível (300 dpi) em formato JPG. É preciso que os originais das imagens, fotos, exames etc., sejam guardados pelo autor, pois podem ser necessários na fase de editoração e diagramação. É obrigatório nos enviar o documento de autorização de imagem para fotos de terceiros.

Gráficos de planilhas ou apresentações - A maioria dos programas de apresentação (Excel, PowerPoint, Freelance) produz dados que não podem ser armazenados em um formato de EPS, fazendo com que não possam ser usados gráficos produzidos por estes programas para impressão. Portanto, caso tenha alguma planilha transforme-a em tabela no Word (ou Wordperfect). Gráficos devem fazer parte do conteúdo do manuscrito, em formato word.