



Diagnóstico de esofagite de refluxo em lactentes: a histologia do esôfago distal deve complementar a endoscopia digestiva alta

Diagnosis of reflux esophagitis in infants: histology of the distal esophagus must complement upper gastrointestinal endoscopy

Mário C. Vieira¹, Julio C. Pisani², Rogério A. Mulinari³

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi o de validar os resultados do exame de endoscopia digestiva alta contra a histologia do esôfago distal para o diagnóstico da esofagite de refluxo em lactentes.

Métodos: Foram revisados os prontuários de 167 pacientes (88 do sexo masculino e 79 do sexo feminino) com idade de 38 a 364 dias, encaminhados para investigação de esofagite de refluxo no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2000. Analisou-se a associação entre as variáveis nominais (presença ou ausência de esofagite) e ordinais (grau de esofagite) através da comparação entre os resultados da endoscopia digestiva alta e histologia.

Resultados: A endoscopia digestiva alta, quando comparada à histologia, apresentou sensibilidade de 45%, especificidade de 71%, valores preditivos positivo de 89% e negativo de 21%, e acurácia de 50%. Verificou-se baixa concordância entre os achados endoscópicos e histológicos na endoscopia digestiva alta normal ou na esofagite grau I (eritema leve ao nível da transição epitelial, apagamento, friabilidade e perda do brilho da mucosa) ($p = 0,10$). A endoscopia digestiva alta normal não identificou 79,2% dos pacientes com esofagite histológica. Entre os pacientes com esofagite grau I à endoscopia digestiva alta, 12,1% não apresentaram alterações histológicas.

Conclusões: Concluiu-se que, enquanto a endoscopia digestiva alta apresentou especificidade de 71%, não atingiu sensibilidade aceitável (45%) para justificar sua realização sem biópsia; e que a presença de esofagite grau I (não-erosiva) na endoscopia digestiva alta não aumentou a capacidade deste exame de prever a anormalidade histológica.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(3):197-202: Esofagite de refluxo, endoscopia, histologia, diagnóstico.

Abstract

Objective: The aim of this study was to validate the endoscopic findings against histologic features of the distal esophageal mucosa for the diagnosis of reflux esophagitis in infants.

Methods: The data records of 167 patients (88 M; 79F) aged 38-364 days, referred for investigation of reflux esophagitis, between January 1995 and December 2000 were retrospectively reviewed. The association between nominal (presence or absence of esophagitis) and ordinal (grades of esophagitis) variables was analyzed through a correlation between the results of endoscopic findings and histology.

Results: Endoscopy when compared with histologic analysis had a sensitivity of 45%; specificity of 71%; positive and negative predictive value of 89% and 21% respectively; and accuracy of 50%. Additionally, this study demonstrated that there was a poor correlation between endoscopic and histologic findings when endoscopy was normal or when endoscopic grade I esophagitis was observed ($p = 0.10$). Normal esophageal appearance failed to identify 79.2% of patients with histologic esophagitis. Conversely, amongst patients with endoscopic grade I esophagitis, 12.1% had normal histology.

Conclusions: We concluded that whilst endoscopy had a specificity of 71%, it did not attain an acceptable range of sensitivity (45%) to justify performing an endoscopy without biopsy, as many true cases of esophagitis would not be detected; and that the presence of grade I (non-erosive) esophagitis at endoscopy did not increase the value of the test in predicting histologic abnormality.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(3):197-202: Reflux esophagitis, endoscopy, histology, diagnosis.

1. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Preceptor da Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica, Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR.
2. Doutor. Professor adjunto e Chefe da Disciplina de Gastroenterologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.
3. Doutor. Professor adjunto de Clínica Médica. Diretor do Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.

Artigo submetido em 14.10.2003, aceito em 03.03.2004.

Introdução

A esofagite de refluxo (ER) é associada ao aumento da exposição do esôfago ao ácido. É difícil diagnosticá-la somente por achados clínicos em lactentes, que são incapazes de relatar os clássicos sintomas encontrados em crianças maiores e adultos – odinofagia e pirose. Esses pacientes podem apresentar sintomas como irritabilidade, recusa

alimentar, disfagia e anemia, ou mesmo ser assintomáticos¹. Na maioria das vezes, a investigação inicial inclui o estudo radiológico contrastado do esôfago, estômago e duodeno, e a interpretação equivocada deste método diagnóstico pode levar a tratamento farmacológico desnecessário, uma vez que a presença de refluxo não implica que o mesmo seja patológico.

A mucosa esofágica responde à agressão de diferentes maneiras, e a aparência macroscópica de esofagite varia com a duração e gravidade da doença.

Vários sistemas de classificação endoscópica de ER foram propostos por diversos investigadores.

A classificação endoscópica proposta por Savary & Miller e a classificação de Los Angeles, proposta mais recentemente, são amplamente utilizadas por especialistas em endoscopia de adultos²⁻⁵. Esses sistemas de classificação têm o inconveniente de diagnosticar o processo inflamatório somente a partir da esofagite erosiva. Não contemplam alterações leves como edema, hiperemia e friabilidade e são menos pertinentes aos pacientes pediátricos, nos quais a ER raramente é tão grave¹. Portanto, uma classificação modificada, com possibilidade de subdivisão dos casos menos graves de ER, seria mais apropriada para uso pediátrico.

Em uma tentativa de integrar essas classificações, foi proposto um outro sistema que inclui critérios como eritema, friabilidade e apagamento da transição epitelial⁶. Nessa classificação, a aparência endoscópica do esôfago é subdividida em cinco graus (Tabela 1).

Os achados endoscópicos, embora freqüentes em adultos sintomáticos para refluxo gastroesofágico (RGE), estão presentes em 60 a 80% das crianças, sendo a biópsia necessária para a confirmação de esofagite, principalmente nas fases iniciais do processo inflamatório, quando o aspecto endoscópico pode ser quase normal, servindo para confirmar a esofagite e graduar sua intensidade⁷.

As alterações mais precoces na biópsia são o aparecimento de camada basal hiperplásica, correspondendo a 20% ou mais da espessura total da mucosa, e alongamento de papilas em direção à metade superior do epitélio^{8,9}. O mecanismo proposto é que a lesão epitelial superficial resulta na estimulação da camada basal e, conseqüentemente, causa hiperplasia. A continuidade da inflamação do esôfago, particularmente atingindo a submucosa e a camada muscular, pode levar a estenose composta de edema, células inflamatórias e tecido fibroso.

A Sociedade Européia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica, em um consenso publicado em 1994, sugere a utilização de critérios histológicos para o diagnóstico da ER, classificando-a em cinco graus (Tabela 2)¹.

Este trabalho foi realizado com o objetivo de comparar os resultados do exame de endoscopia digestiva alta (EDA) contra a histologia do esôfago distal para o diagnóstico da ER em lactentes.

Métodos

Este estudo foi conduzido no Serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Foram analisados os prontuários de 684 pacientes pediátricos encaminhados para EDA e investigação de RGE no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2000. As informações clínicas foram obtidas antes do exame endoscópico e registradas no banco de dados do Serviço de Endoscopia.

Foram incluídos os pacientes com idade inferior a 12 meses, com sintomas sugestivos de ER, incluindo irritabilidade, regurgitação, recusa alimentar e baixo ganho de peso, e submetidos a exame de EDA com biópsia de esôfago. Foram excluídos os pacientes que utilizaram medicamentos inibidores ou neutralizadores de secreção ácido-péptica, portadores de doenças neuromusculares levando a atraso psicomotor, portadores de anormalidades anatômicas congênitas, lesões cáusticas ou cirurgia prévia no esôfago. A aplicação dos critérios identificou 167 pacientes.

Os métodos das investigações realizadas são detalhados a seguir.

O exame de EDA foi realizado com videoendoscópio da marca Olympus®, modelo CV-E de visão frontal (Olympus Optical Co. Ltd., Tóquio, Japão), acoplado a um sistema de vídeo com recepção de imagens que são reproduzidas em um monitor de televisão. As pinças de biópsia utilizadas foram da marca Wilson-Cook®, do tipo fórceps elipsóide (Wilson-Cook Medical Inc., Winston-Salem, EUA). O procedimento foi realizado sob anestesia geral, na presença de anestesiolegista, com o paciente em jejum por 6 horas. Os achados endoscópicos no esôfago foram identificados segundo a classificação de Tytgat (Tabela 1)⁶.

Tabela 1 - Classificação endoscópica da esofagite de refluxo (segundo Tytgat)

Grau 0	Ausência de lesão induzida por refluxo, junção epitelial da mucosa nítida.
Grau I	Eritema leve em placa ou difuso ao nível da junção epitelial; discreto apagamento; leve friabilidade e perda do brilho da mucosa distal. Não há ruptura da mucosa.
Grau II	Erosões superficiais aparecendo como pontos ou estrias vermelhas, com ou sem exsudato esbranquiçado aderente.
Grau III	Erosões confluentes, não circunferenciais, que se fundem longitudinal ou lateralmente. Pode haver exsudato recobrendo as erosões ou partes necróticas. Envolvimento de menos de 50% da superfície total da mucosa dos 5 cm distais.
Grau IV	Erosões circunferenciais ou lesões exsudativas ao nível da junção epitelial, independentemente da extensão ao longo do esôfago distal.
Grau V	Ulceração profunda em qualquer segmento do esôfago, com graus variados de estenose.

Ao final do exame endoscópico, foram coletados dois fragmentos do esôfago distal, 2 cm acima da transição mucosa esofagogástrica, utilizando-se pinças que obtêm espécimes com 2 a 2,5 mm de dimensão. Os fragmentos das biópsias foram retirados da pinça com cuidado, utilizando-se estilete para colocar o material sobre o papel filtro e no frasco contendo líquido fixador (formalina 10%). Os espécimes foram submetidos a processamento histológico de rotina para embebição em parafina, sendo a inclusão feita de modo a fornecer cortes perpendiculares à superfície da mucosa. Realizaram-se cortes de 5 a 6 µm de espessura, montados em lâminas e submetidos à coloração por hematoxilina e eosina (HE).

A avaliação histológica dos fragmentos de biópsia foi realizada utilizando-se microscópio óptico binocular convencional da marca Zeiss® (Carl Zeiss Group, Oberkochen, Alemanha). Seguiu-se a classificação baseada em Knuff & Leape e recomendada pela Sociedade Européia de Gastroenterologia Pediátrica e Nutrição (Tabela 2). Com o objetivo de facilitar a comparação entre os métodos, agruparam-se os achados de hiperplasia da camada basal, alongamento da papila e dilatação de vasos intra-epiteliais de forma a defini-los como grau I, sem subdividi-los em três categorias.

Tabela 2 - Classificação histológica da esofagite de refluxo (baseado em Knuff & Leape)

0	Normal
I A	Hiperplasia da zona basal
I B	Extensão do estroma papilar
I C	Proliferação vascular
II	Células polimorfonucleares no epitélio, lâmina própria ou ambos
III	Polimorfos com defeito epitelial
IV	Ulceração
V	Epitélio colunar aberrante

Houve apenas um observador para cada método diagnóstico utilizado. O endoscopista estava informado sobre os detalhes clínicos do paciente, e o patologista não foi informado do diagnóstico endoscópico.

As informações obtidas do banco de dados foram digitadas em planilha Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, EUA) e importadas para o programa SPSS 10.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, EUA) para serem processadas.

A associação entre as variáveis nominais (presença ou ausência de esofagite) e ordinais (graus de esofagite) foram analisadas após a elaboração de tabelas e divididas em duas partes:

- comparação entre os resultados do exame de EDA e histologia;
- análise dos testes de independência entre os resultados: EDA normal e grau I *versus* histologia normal e grau I em 112 pacientes; e EDA graus I e II *versus* histologia graus I e II em 60 pacientes.

Foram utilizados os cálculos dos testes qui-quadrado exato de Fisher, da sensibilidade, especificidade e acurácia, dos valores preditivos positivo e negativo e da razão de verossimilhança para testes positivo e negativo (RVTP e RVTN). Para os testes qui-quadrado e exato de Fisher, adotou-se o nível de significância estatística de $p < 0,05$. O teste exato de Fisher foi utilizado quando, nas tabelas de contingência, pelo menos uma frequência esperada foi menor que 5.

Resultados

Oitenta e oito (52,7%) pacientes eram do sexo masculino e 79 (47,3%) eram do sexo feminino. A idade variou de 38 a 364 dias, com média de 190,1 dias, mediana de 169 dias e desvio padrão de 91,99 dias.

Os sintomas incluíram irritabilidade (100%), regurgitação (95,8%), recusa alimentar (25,7%), déficit ponderal (10,8%) e manifestações respiratórias (3%).

A EDA foi normal em 96 (57,5%) pacientes. Observou-se esofagite grau I em 66 pacientes, esofagite grau II em quatro (2,4%) e esofagite grau III em um (0,6%) caso.

A histologia foi normal em 28 pacientes (16,8%), demonstrou esofagite grau I em 86 (51,5%), esofagite grau II em 45 (26,9%) e esofagite grau III em oito casos (4,8%).

Os achados endoscópicos foram comparados aos achados histológicos. Alterações microscópicas compatíveis com esofagite foram observadas em 76 (79,2%) dos 96 pacientes com endoscopia normal. Por outro lado, oito (11,3%) dos 71 pacientes com alterações à endoscopia apresentaram histologia normal.

A EDA apresentou sensibilidade de 45% e especificidade de 71%, valor preditivo positivo de 89% e valor preditivo negativo de 21%, com acurácia de 50%.

O valor preditivo positivo expressa a probabilidade (pós-teste) de ocorrência de esofagite quando o exame é positivo. O valor preditivo negativo expressa a probabilidade de o paciente não ter esofagite quando a endoscopia é normal. A acurácia representa a proporção de exames que apresentaram resultado correto.

A RVTP foi de 1,59, e a RVTN foi de 0,77. Esses índices expressam a probabilidade de que um determinado exame diagnóstico resulte na confirmação da doença quando seu resultado é positivo, ou, de modo inverso, no afastamento da doença quando o resultado é negativo. Em outras palavras, é o fator que multiplica a probabilidade pré-teste se o teste for positivo ou negativo.

A comparação entre os achados endoscópicos e histológicos, de acordo com o grau de esofagite, é apresentada na Tabela 3.

Ao se analisar os grupos com endoscopia normal e esofagite grau I ($n = 112$) e compará-los àqueles com histologia normal e grau I, observou-se que: 65 (58%) pacientes apresentaram endoscopia normal e 47 (42%) esofagite grau I, enquanto que 28 (25%) apresentaram histologia normal e 84 (75%), esofagite grau I. Dos 65 pacientes com EDA normal, 45 (69%) apresentaram esofa-

Tabela 3 - Sumário dos diagnósticos endoscópicos e histológicos de acordo com o grau de esofagite

Endoscopia	Endoscopia		Histologia		Total
	Normal	Grau I	Grau II	Grau III	
Normal	20 (20,8%)	45 (46,9%)	26 (27,1%)	5 (5,2%)	96
Grau I	8 (12,1%)	39 (59,1%)	17 (25,8%)	2 (3,0%)	66
Grau II	0	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0	4
Grau III	0	0	0	1 (100%)	1
Total	28	86	45	8	

gite grau I à histologia. Em contrapartida, entre os 47 pacientes com esofagite grau I na EDA, oito (17%) não apresentaram alterações histológicas (não significante, NS) (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre EDA normal e grau I *versus* histologia normal e grau I (n = 112)

Endoscopia	Histologia		Total
	Normal	Esofagite grau I	
Normal	20	45	65
Esofagite grau I	8	39	47*
Total	28	84	112

* p = 0,10

Ao se analisar os grupos (n = 60) com esofagite grau I e grau II na EDA e compará-los àqueles com esofagite grau I e grau II à histologia, observou-se que 56 (93,3%) pacientes apresentaram EDA grau I e quatro (6,7%) grau II, sendo que 41 (68,3%) apresentaram esofagite grau I e 19 (31,7%) esofagite grau II à histologia. Neste grupo, dos 56 pacientes com EDA grau I, 17 (30,4%) apresentaram esofagite grau II à histologia. Em contrapartida, entre os quatro com esofagite grau II na EDA, dois (50%) tinham alterações histológicas grau I (NS) (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação entre EDA graus I e II *versus* histologia graus I e II (n = 60)

Endoscopia	Histologia		Total
	Esofagite grau I	Esofagite grau II	
Esofagite grau I	39	17	56
Esofagite grau II	2	2	4*
Total	41	19	60

*p = 0,58

Discussão

Neste estudo, optou-se por selecionar pacientes de até 1 ano de idade, pelo fato de as características clínicas e fisiopatológicas serem semelhantes neste grupo etário quando comparadas a crianças de mais idade e adultos. A população estudada foi obtida por encaminhamento de pediatras preocupados com a natureza persistente dos sintomas sugestivos de esofagite.

Choro, irritabilidade e outras manifestações de dor em lactentes com esofagite podem também ser sintomas de uma grande variedade de doenças, incluindo infecções, alergias alimentares ou doenças do sistema nervoso central, e a dificuldade diagnóstica se deve à incapacidade do paciente de descrever a dor. É importante que o diagnóstico de ER seja considerado nos lactentes com essas apresentações clínicas, com o objetivo de evitar complicações decorrentes de inflamação crônica ou ingestão calórica insuficiente.

Até recentemente, a ER era vista como uma condição incomum em lactentes. Essa impressão pode ser devida à falta de avaliação histológica e confiança apenas nos achados endoscópicos¹⁰.

Um dos objetivos principais dos métodos diagnósticos é o de manter a simplicidade. Por se tratar de um estudo retrospectivo, técnicas de orientação especiais (microscópio de dissecação) por patologista e técnicos especialmente designados não foram utilizadas, porém os cuidados com os fragmentos de biópsia sempre foram observados pelo investigador.

A EDA permite a visualização da mucosa com nitidez; no entanto, é impossível aferir o quanto o aspecto normal não é dependente exclusivamente de maior produção salivar, de muco, de mediadores antiinflamatórios locais compensatórios ou mesmo de mudança de comportamento motor do esôfago, acelerando seu esvaziamento e livrando o órgão rapidamente de refluxo persistente. Esses mecanismos de defesa podem ser suficientes para manter o aspecto normal da mucosa, mas não para bloquear a sensibilidade do órgão, assim explicando porque indivíduos muito sintomáticos podem apresentar exame endoscópico sem alterações¹¹.

Os sistemas de graduação da endoscopia e histologia foram estabelecidos de forma independente e tinham o objetivo de refletir a intensidade das anormalidades. As diferentes classificações utilizadas para a graduação da ER apresentam algumas vantagens e desvantagens, pois os critérios de avaliação da agressão são controversos. Apesar da classificação de Los Angeles oferecer uma descrição melhor da lesão da mucosa, a variação intra- e interobservador que ocorre durante seu uso ainda é significativa, principalmente entre endoscopistas menos experientes¹². Esses achados são equivalentes àqueles observados na utilização de classificação que considera alterações leves, como edema, hiperemia e friabilidade da mucosa, na definição de esofagite¹³. A graduação endoscópica para a gravidade da esofagite seguindo os critérios de Los Angeles ainda não foi avaliada em crianças e eventualmente poderá fornecer definições mais uniformes de gravidade quando aplicada nas esofagites mais graves¹⁴. Outros achados, como a presença de linhas verticais, também se correlacionam com os achados histológicos em crianças¹⁵. Neste estudo, foi utilizada a classificação de Tytgat, que descreve alterações leves observadas na esofagite não-erosiva⁶.

Os achados de eritema, edema e friabilidade no esfôago distal são controversos no sentido de diagnosticar esofagite. O grau I foi o mais freqüente do ponto de vista endoscópico (39,5%) e histológico (51,5%). A concordância entre os diagnósticos endoscópicos e histológicos é pequena e predomina nos graus mais graves¹⁰; no entanto, nesta amostra, a análise ficou prejudicada pelo fato de haver poucos casos de esofagite grau II (n = 4) e grau III (n = 1) à endoscopia.

Pouco se sabe sobre as alterações em lactentes com RGE, onde a duração da exposição pode ser de apenas meses (não anos) e onde alterações graves não são achadas comumente. Uma EDA normal, ou ausência de lesões macroscópicas, não exclui a presença de esofagite histológica¹⁶. Nesses casos, a esofagite será restrita a alterações mínimas, e não será grave. Devido ao fato de haver uma baixa concordância entre os achados endoscópicos e histológicos, a biópsia é recomendada quando a EDA é realizada, uma vez que pode ser obtida facilmente e sem riscos importantes¹⁷. O exame microscópico das biópsias esofágicas pode permitir uma certa graduação das lesões e pode ajudar a definir mais precisamente a intensidade da ER do que a classificação endoscópica. Além disso, o reconhecimento da esofagite eosinofílica e da ER histológica em crianças com endoscopia normal tem motivado os gastroenterologistas pediátricos a realizar biópsias mesmo na ausência de alterações macroscópicas¹⁸.

Este estudo demonstrou que os achados endoscópicos não se associaram com os achados histológicos de esofagite quando a EDA foi normal ou grau I, sendo que a aparência endoscópica normal do esfôago falhou em identificar 79,2% dos pacientes com ER histológica. Esses achados chamam a atenção para as dificuldades no diagnóstico endoscópico de esofagite, especialmente quando não são observadas alterações macroscópicas ou quando são identificadas alterações leves. Portanto, a EDA deve ser complementada pela

histologia do esfôago distal na avaliação de lactentes com suspeita de ER.

A questão crucial é: qual é a importância da esofagite não-erosiva? Qual é o risco de um lactente com alterações histológicas mínimas, ou infiltrado intra-epitelial de eosinófilos e neutrófilos, apresentar complicações no longo prazo? Esta questão é muito difícil de ser respondida e necessitaria de acompanhamento prolongado, com controle endoscópico em pacientes tratados e não tratados, além de controles normais. A relevância clínica da esofagite mínima não está estabelecida, e não está definido se o tratamento seria diferente na ausência ou presença de esofagite microscópica.

Por uma questão de uniformidade, é importante que os endoscopistas de uma unidade de endoscopia pediátrica adotem sempre a mesma classificação, qualquer que seja, uma vez que todas têm seus prós e contras¹⁹. Por fim, as biópsias são indispensáveis para confirmar ou afastar a ER como causa dos sintomas e, eventualmente, para excluir outras doenças.

Agradecimento

Agradecemos à Dra. Elizabeth S. Gugelmin pela avaliação histológica, disponibilidade e boa vontade no atendimento de nossas solicitações.

Referências

- Vandenplas Y. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the Working Group on Gastroesophageal Reflux Disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18:413-22.
- Savary M, Miller G. L'oesophage: manuel et atlas d'endoscopie. Soleure, Switzerland: Editions Gassmann; 1977 (English edition 1978).
- Miller G, Savary M, Monnier P. Norwendige diagnostik: endoskopie. In: Blum AL, Siewert JR. Reflux-therapie. Berlin: Springer-Verlag; 1981. p. 336-354.
- Ollyo JB, Lang F, Fontolliet CH, Brossard E. Savary's new endoscopic grading of reflux-esophagitis: a simple, reproducible, logical, complete and useful classification. *Gastroenterology* 1990;98 (Suppl A):100.
- Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology.* 1996;111:85-92.
- Tytgat GNJ. Endoscopy of the esophagus. In: Cotton PB, Tytgat GNJ, Williams CB, editors. *Annual of Gastrointestinal Endoscopy.* London: Current Science; 1990. p. 15-26.
- Boyle JT. Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am.* 1989;18(2):315-37.
- Behar J, Sheahan D. Histologic abnormalities in reflux esophagitis. *Arch Pathol.* 1975;99(7):387-91.
- Black DD, Haggitt RV, Orenstein SR, Whittington PF. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology.* 1990;98(6):1408-14.
- Hyams JS, Ricci A Jr, Leichtner AM. Clinical and laboratory correlates of esophagitis in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(1):52-6.
- Felix VN. Diagnóstico da doença do refluxo gastroesofágico: opções e critérios. *Arq Gastroenterol.* 2000;37(4):195-6.
- Kusano M, Ino K, Yamada T, Kawamura O, Toki M, Ohwada T, et al. Interobserver and intraobserver variation in endoscopic assessment of GERD using the "Los Angeles" classification. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:700-4.

13. Pandolfino JE, Vakil NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter- and intra-observer consistency of esophagitis grading by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:639-43.
14. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172-80.
15. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, Croffie JM, Collins MH. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc.* 1997;45(6):485-9.
16. Biller JA, Winter HS, Grand RJ, Allred EN. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children? *J Pediatr.* 1983;103(2):215-8.
17. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32 Suppl 2:S1-31.
18. Orenstein SR, Mousa H, Di Lorenzo C, Shalaby TM, Putnam PE, Sigurdsson L, et al. The spectrum of eosinophilic esophagitis in children. *Gastroenterology.* 1998;114:A248.
19. Hassal E. Macroscopic versus microscopic diagnosis of reflux esophagitis: erosions or eosinophils? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;22(3):321-5.

Correspondência:

Mário C. Vieira

Centro de Gastroenterologia Pediátrica - Hospital Pequeno Príncipe

Rua Desembargador Motta, 1070

CEP 80250-000 - Curitiba, PR

Tel.: (41) 310.1200

E-mail: m-vieira@uol.com.br e gastroped@hpp.org.br