



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG
FACULDADE DE MEDICINA

**ESOFAGITE EOSINÓFILICA E O USO DE CORTICÓIDES TÓPICOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Tony Carlos Rodrigues Júnior

Manhuaçu
2019

TONY CARLOS RODRIGUES JÚNIOR

**ESOFAGITE EOSINÓFILICA E O USO DE CORTICÓIDES TÓPICOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no Centro Universitário
UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Médico.

Área de concentração:
Gastroenterologia

Orientador: Sérgio Alvim Leite

Coorientadora: Renata de Freitas
Mendes

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA E O USO DE CORTICÓIDES TÓPICOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Tony Carlos Rodrigues Júnior¹, Renata de Freitas Mendes², Sérgio Alvim Leite³

¹ Acadêmico de Medicina, Centro Universitário UNIFACIG, tonyjunior_25@live.com

² Doutora em Ciências Biológicas, Genética e Biotecnologia pela Universidade Federal de Juiz de Fora, docente no Centro Universitário UNIFACIG, renatinhafmendes@gmail.com

³ Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Minas Gerais, Cirurgião Vascular, Dermatologista e Imunologista, docente no Centro Universitário UNIFACIG, sergioalvimleite@hotmail.com

Resumo: A esofagite eosinofólica, também conhecida como esofagite alérgica caracteriza-se uma doença inflamatória do esôfago que ocorre tanto em crianças quanto adultos, marcada por intensa infiltração isolada da mucosa esofágica por eosinófilos associada a sintomatologia clínica de disfunção esofágica. A definição da doença se dá pelo encontro de 2 a 4 biópsias através de endoscopia da mucosa esofágica proximal e distal e observação de mais de 15 eosinófilos por campo de grande ampliação independentemente do aspecto esofágico, podendo associar-se a características microscópicas de inflamação eosinofílica. Não se tem estudos que comprovem a melhor evidencia terapêutica farmacológica. No entanto, o uso de corticosteroides tópicos é eficiente para promover a diminuição na contagem média de eosinófilos, mas a falta de critérios unificados impede a avaliação por meio de alívio sintomático e melhoria endoscópica. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre a esofagite eosinofílica e especificamente pretende analisar as diferentes propostas para uso de corticosteroides tópicos considerando sua eficácia não somente no controle da inflamação eosinofílica como também no alívio dos sintomas. Na construção do trabalho foram considerados apenas ensaios clínicos randomizados em diferentes bases de dados que investigassem os efeitos do tratamento da esofagite eosinofílica com corticoides tópicos. Foram identificados 197 artigos. Com a aplicação do princípio de exclusão proposto foram selecionados para a análise 13 estudos. As características dos estudos foram apresentadas em uma tabela e realizada discussão a cerca do tema. Concluiu-se que o uso de corticosteroides tópicos tem efeito positivo no controle das alterações histopatológicas da esofagite eosinofílica, porém nem sempre os efeitos benéficos nos sintomas foram observados. O tratamento de forma geral é bem tolerado. A comparação dos ensaios clínicos foi dificultada pela variabilidade dos trabalhos na definição da amostra, terapia proposta e desfecho.

Palavras-chave: Esofagite Eosinofílica; Corticosteroides Tópicos; Ensaios Clínicos Randomizados.

1. INTRODUÇÃO

Verifica-se que o reconhecimento e a descrição de doenças eosinofílicas gastrointestinais que se destacam pela presença de infiltrado eosinofílico e inflamação do tubo digestório é encontrado na população geral, necessitando de exclusão de outras causas para eosinofilia. Entre estas desordens verifica-se a esofagite

eosinofílica (EEo), além da gastroenterite eosinofílica e colite eosinofílica. (LIACOURAS et al.; 2007).

A EEo também é conhecida por esofagite alérgica, esofagite eosinofílica primária ou esofagite eosinofílica idiopática (GONSALVES, 2008). É caracterizada como uma doença inflamatória do esôfago que ocorre tanto em crianças como em adultos, sendo marcada pela intensa infiltração isolada da mucosa esofágica por eosinófilos, associada a sintomatologia clínica de disfunção esofágica. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial para outras causas de eosinofilia esofágica, como a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), doença inflamatória do intestino e infecção parasitária. Para a exclusão da DRGE, observa-se a persistência dos sintomas e da inflamação eosinofílica na mucosa do esôfago mesmo na presença da terapêutica com inibidor de bomba de prótons (IBP) em doses elevadas ou pela associação da pHmetria normal do esôfago distal (PIEDEADE; GASPAR, 2009).

Na definição da doença, é preciso realizar de 2 a 4 biopsias através de endoscopia da mucosa esofágica proximal e distal e observar a presença de mais de 15 eosinófilos por campo de grande ampliação, independentemente do aspecto do esôfago, podendo associar-se a características microscópicas de inflamação eosinofílica, tais como micro-abscessos ou grânulos eosinofílicos. Esta análise histológica da biópsia esofágica com contagem absoluta de eosinófilos é o mais utilizado marcador de atividade da doença (TRIVEDY; TEITELBAUM, 2015).

A esofagite eosinofílica é uma doença de distribuição mundial, porém seu reconhecimento se deu na última década. Sua prevalência e incidência na infância foi descrita em uma coorte de crianças norte-americanas alcançando o valor de 12,8 casos/100.000 habitantes e prevalência de 43/100 000, sendo registrado um aumento de 4 vezes num período de 3 anos (9,9/100 000 em 2000 para 43/100 000 em 2003) (NOEL; PUTNAM; ROTHENBERG, 2004). Em uma população de adultos na Suíça, a incidência anual da EEo foi de 1,7/100 000 adultos, registrando também aumento significativo de sua prevalência (15 vezes em 18 anos). Estima-se que a prevalência seja de 30/100 000 habitantes (STRAUMANN; SIMON, 2005).

Em crianças a esofagite eosinofílica ocorre principalmente em meninos, numa proporção de 3:1, podendo ocorrer em qualquer idade e até mesmo na primeira infância. Corresponde a uma doença complexa com contribuição de fatores genéticos e ambientais, o que caracteriza a herança multifatorial. Entre os fatores de risco incluem-se o uso de antibióticos na primeira infância, parto cesáreo, parto prematuro,

alimentação com uso de fórmulas infantis de modo exclusivo ou misto (CHEHADE, 2016).

Em relação a sua fisiopatologia, esta não foi completamente elucidada, mas estudos apontam a participação de linfócitos Th2 que se tornam ativos pela presença de抗ígenos alimentares ou ambientais. Pela ação de citocinas como a IL- 4, IL- 5 e IL-13 ocorre a estimulação a produção de eostaxina-3 na mucosa gástrica determinando assim o recrutamento de eosinófilos. Os eosinófilos quando ativados passam a secretar mediadores inflamatórios e pro-fibróticos que atuam na lesão tecidual e recrutam para o local mais células inflamatórias, entre elas mastócitos, promovendo assim a persistência da resposta inflamatória (SUBBARAO et al. 2011).

Entre os sintomas da doença diferentes autores descrevem que estes variam conforme a idade, mas que promovem atraso no crescimento de crianças mais novas, vômitos em crianças por volta dos oito anos, dor abdominal, disfagia e impactação alimentar em adolescentes, outros sintomas descritos incluem refluxo gastroesofágico e dor torácica (SYRIGOU et al. 2015; DELLON, 2013).

No que diz respeito à terapêutica farmacológica, não há estudos, em grande escala, a comparar a eficácia da dieta com a terapêutica farmacológica, e por isso a decisão da melhor forma de tratamento não é baseada na evidência, mas sim na preferência individual do doente, família e médico. Como já foi referido, mesmo quando se identificam alimentos potencialmente causadores da patologia e estes são retirados, nem sempre se consegue uma remissão persistente, sendo necessário recorrer à terapêutica farmacológica. Não estão estabelecidos quais as doses corretas de corticosteroides tópicos, assim como frequência e modo de administração apropriadas, pois as formulações utilizadas não foram concebidas originalmente para uso no esôfago. Eles são eficientes em diminuir a contagem média e o valor máximo de eosinófilos, mas a falta de critérios unificados impede a avaliação da sua utilidade em relação ao alívio sintomático e melhoria endoscópica.

Diante desta incerteza em relação a terapêutica farmacológica com uso de corticosteroides é relevante desenvolver estudos que abordem este tema. O presente estudo tem como objetivo geral realizar uma revisão sistemática sobre a esofagite eosinofílica e especificamente pretende analisar as diferentes propostas para uso de corticosteroides tópicos considerando sua eficácia não somente no controle da inflamação eosinofílica como também no alívio dos sintomas.

2. METODOLOGIA

Este estudo se caracterizou como uma revisão sistemática que seguiu os seguintes passos: 1) elaboração de uma questão de pesquisa orientadora da estratégia de busca; 2) variedade de fontes para a localização dos estudos; 3) definição de critérios de inclusão e exclusão; e 4) avaliação da qualidade metodológica dos estudos recuperados.

O levantamento dos artigos foi realizado em quatro bases: Lilacs, PUBMED, Biblioteca da Cochrane e Scielo. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves relacionadas aos temas investigados: “eosinophilic esophagitis” AND Corticosteroids AND intervention”; “eosinophilic esophagitis” AND Corticosteroids AND “drug therapy”. As mesmas palavras-chaves foram utilizadas nas bases Scielo e no LILACs porém traduzidas para o português.

Foram incluídos somente trabalhos com foco específico no tratamento medicamentoso da esofagite eosinofílica e estudos com delineamento de ensaios clínicos randomizados (ECR) por estarem associadas à intervenção e não a qualquer outra condição/variável não contemplada na investigação. Não houve restrição quanto à data de publicação, apenas em relação ao idioma de divulgação dos trabalhos, sendo incluídos apenas aqueles disponibilizados em português, inglês e espanhol. Excluíram-se também os estudos com outros delineamentos que não o do tipo ensaio clínico randomizado.

O levantamento dos dados bibliográficos ocorreu em setembro e outubro de 2019 conforme os critérios de inclusão estabelecidos. Na primeira etapa de seleção dos artigos foi realizada leitura e a análise dos títulos e resumos de todos os estudos identificados. Na segunda etapa, procedeu-se à leitura na íntegra dos estudos selecionados, permitindo que se encontrasse outros textos na referencias assim como proceder a exclusão dos trabalhos que não atenderam à proposta da revisão. Na terceira etapa, foi realizada uma síntese das informações contidas nos artigos utilizando uma matriz de análise que serviria de instrumento de análise para a descrição e críticas dos estudos selecionados. Para a avaliação da qualidade metodológica das investigações foi utilizada a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane (CARVALHO; SILVA; GRANDE, 2013). Tal ferramenta se baseia em sete domínios que englobam a avaliação de viés de seleção, viés de performance, viés de detecção, viés de

atributo, viés de relato e outros vieses. O julgamento é subjetivo, e cada desfecho deve ser julgado separadamente. A transparência do método utilizado para avaliação do risco de viés garante reproduzibilidade no processo de julgamento dos autores de revisão sistemática Cochrane, o que repercute diretamente na qualidade das revisões sistemáticas Cochrane.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca feita por artigos que se caracterizassem com ensaios clínicos randomizados (ECR) nos diferentes bancos de dados e cujos objetivos fossem relacionados a pergunta clínica do presente estudo, ou seja, que investigassem os efeitos do tratamento da esofagite eosinofílica com corticoides, foram encontrados 197 artigos. Com a aplicação do princípio de inclusão e de exclusão proposto foram selecionados para análise 13 estudos.

As características destes 13 artigos podem ser observadas na tabela 1, onde se vê que todos eles são ensaios clínicos randomizados. Observa-se também que 100% deles utilizaram na definição da amostra o mesmo princípio de inclusão, utilizando crianças e adultos de ambos os sexos com diagnóstico de EEO, determinado pela ocorrência de um número de eosinófilos superior a 15 eosinófilos por campo de grande ampliação em biópsias esofágicas, outros sintomas clínico-patológicos foram também utilizados como a resposta negativa ao tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBP) por um período de até 8 semanas, a presença de disfagia, ausência de refluxo gástrico confirmado pelo exame de pHmetria e não ocorrência de outras comorbidades que poderiam determinar a presença de eosinófilos na mucosa do esôfago. Alguns critérios de exclusão também foram compartilhados como pacientes com eosinofilia relacionada a outras condições, estar em uso de glicocorticoides ou outros imunossupressores e gravidez.

Em relação aos esquemas de intervenção verificou-se algumas diferenças, pois a maioria dos estudos (53%) usavam budesonida (DELLON et al. 2017; DILGER et al. 2013; SCLHAG et al. 2015; STRAUMANN et al. 2011; GUPTA, VITANZA e COLLINS, 2015; MIEHLKE et al. 2015; OLIVA et al. 2017;), com fórmula diferenciada: suspensão oral viscosa, comprimido efervescente ou inalada e os outros fluticasona inalada e deglutiída (PETERSON et al. 2009; ALEXANDER, et al.; 2012; BUTZ et al. 2014; MOAWAD et al.; 2013; LUCENDO et al. 2011, KONIKOFF et al. 2006). Tabela 1.

Percebeu-se, também, que a dose e o tempo de tratamento com os corticoides variaram entre os trabalhos. Desta maneira, a budesonida na fórmula de suspensão oral viscosa ou comprimido efervescente foi administrada com duas doses diárias de 4 mg/dia nos estudos de DELLON et al. (2017) (por 12 semanas); SCHLAG et al. 2015 (por 2 semanas); STRAUMANN et al. 2011 (por 50 semanas); OLIVA et al. 2017 (por 12 semanas). Os demais estudos que ministraram budesonida trabalharam com diferentes doses, seja com objetivo de avaliar os efeitos dose/resposta, como no estudo de MIEHLKE et al. (2015) (por 14 dias) e DILGER et al. (2013) (por 7 dias) ou por ajustar a dose a altura do indivíduo como observado no estudo de OLIVA et al. (2017) (por 12 semanas). Tabela 1.

A variação no esquema de tratamento também foi vista na indicação de fluticasona com três estudos utilizando a dose diária de 400 a 440 mg/dia num período de oito semanas (PETERSON et al. 2009; MOAWAD et al.; 2013; KONIKOFF et al. 2006). Já ALEXANDER et al. (2012) usou o esquema de fluticasona aerossolizada 880 µg duas vezes ao dia por 6 semanas e BUTZ et al. (2014) desenvolveu o estudo em duas fases, na primeira fase utilizou altas doses de fluticasona aerossolizada (1760mcg dividido em duas doses diárias de 880mcg por 3 meses) e na fase 2 dividiu a amostra em dois grupos: os respondentes que foram designados para receber metade da dose de fluticasona aerossolizada (uma dose diária de 880 mcg) por três meses e os não respondentes que continuaram recebendo a alta dose de fluticasona aerossolizada (1760 mcg, duas doses diárias de 880 mcg) por mais 3 meses. Tabela 1.

As diferenças na metodologia usada nos estudos também foram verificadas em relação ao uso de placebo. Desta maneira, 46% dos ensaios clínicos utilizaram placebo (STRAUMANN et al. 2011, DELLON et al. 2017, SCHLAG et al. 2015, BUTZ et al. 2014, MIEHLKE et al. 2015 e KONIKOFF et al. 2006) e os demais, ou não usaram (OLIVA et al. 2017; LUCENDO et al. 2011; DILGER et al. 2013) ou compararam o uso do corticoide com esomeprazol (MOAWAD et al. 2013 e PETERSON et al. 2009). Tabela 1.

Em relação aos resultados, três trabalhos afirmam que a budesonida foi bem tolerada em pacientes adolescentes e adultos jovens com EEO e resultou em melhora dos parâmetros sintomáticos, endoscópicos e histológicos (DELLON et al. 2017, SCHLAG et al. 2015, STRAUMANN et al. 2011). Tabela 1.

Segundo Alexander et al. (2012) e Gupta, Vitanza e Collins, (2015), a fluticasona levou a uma resposta histológica, mas não sintomática em adultos com EEO. Entretanto, Butz et al. (2014) afirmam que a administração diária de uma dose alta de fluticasona induzia remissão histológica em 65% a 77% dos pacientes com EEO após 3 meses de tratamento. Enquanto a redução da dose em 50% permaneceu efetiva em 73% a 93% dos pacientes que responderam inicialmente a fluticasona. Os que não responderam tinham evidências de resistência aos esteroides, marcadores histológicos e moleculares o que poderia predizer a resistência. Tabela 1.

Nos dois estudos que compararam a ação dos corticoides com o esomeprazol, os autores afirmam que a doença do refluxo gastroesofágico é comum em pacientes adultos com esofagite eosinofílica, e que a disfagia e a infiltração esofágica eosinofílica diminui com qualquer tratamento, não havendo diferença no grau de melhora na disfagia ou na infiltração de eosinófilos nos pacientes tratados com fluticasona tópica ou esomeprazol oral (MOAWAD et al. 2013 e PETERSON et al. 2009) (tabela 1).

Em relação ao risco para os diferentes tipos de vieses descrito na tabela 1, observou-se que dos 13 artigos analisados, 9 (69%) apresentaram baixo risco. O trabalho de Oliva et al. 2014 verificou-se risco alto para viés de seleção e performance, no estudo de Lucendo et al. (2011) e de Gupta, Vitanza e Collins, (2015) estes mesmos tipos de viéses foram considerados incertos para o risco e no estudo de Moawad et al. (2013) considerou-se alto risco para viés de performance. Para todos os 13 estudos, outros tipos de vieses foram classificados como não claro.

Os resultados aqui descritos apontam para variações no delineamento dos estudos retratadas nos esquemas terapêuticos e até mesmo no tamanho e idade dos indivíduos que formaram os grupos, o que dificulta a análise e comparação de resultados. Segundo Elliott; Thomas; Markowitz, (2010) que desenvolveram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar os benefícios e malefícios das intervenções médicas para EEO, ao analisar três ECR, concluem que estes usaram critérios variados de diagnóstico e inclusão para os participantes e diferentes medidas de resultado. Apontam para a necessidade de se adotar critérios de diagnóstico universal para EEO e padronização das medidas de resultados relevantes, para que os resultados de futuros ECR em EEO possam ser comparados. Afirmam ainda que, devido à alta taxa de recidiva de EEO após a

interrupção do tratamento, o uso prolongado de medicações requer avaliação de eficácia e efeitos adversos e que, como as características clínicas da EEO são variáveis conforme a idade, os participantes de ensaios clínicos futuros devem ser bem descritos e a análise realizada de acordo com a idade. Estas mesmas dificuldades foram percebidas no presente estudo.

Ortiz e Baño, (2013) ao produzirem uma revisão apoiaram o descrito no estudo em relação ao uso de fluticasona, pois descrevem que tanto a terapia com prednisona quanto o tratamento com fluticasona mostraram melhora dos sintomas em quase todos os pacientes em média de quatro semanas, com melhora histológica mais importante no grupo da prednisona; no entanto, com a suspensão do tratamento após 24 semanas associou-se à taxa de recidiva de 45% dos pacientes nos dois tipos de tratamentos. Ao avaliar a segurança dos tratamentos, verificaram que 40% do grupo da prednisona teve efeitos adversos, em comparação com apenas 15% no grupo da fluticasona, com a ocorrência de candidíase esofágica. Concluem então que embora a prednisona pareça ser melhor para corrigir o infiltrado histológico, sua menor segurança e a baixa eficácia a longo prazo, favorecem o uso de fluticasona em primeira instância, reservando esteróides sistêmicos para casos de doença grave ou refratária.

Outro estudo que corrobora com os resultados foi desenvolvido por González-Cervera & Lucendo, (2016) que ao revisar resultados das meta-análises concluem que a budesonida e a fluticasona são significativamente melhores do que o placebo, tanto na diminuição da densidade de eosinófilos na mucosa esofágica quanto no alívio dos sintomas. Estes mesmos autores afirmam ainda que, devido às diferenças na administração do medicamento, a budesonida viscosa parece ser a melhor terapia farmacológica para a esofagite eosinofílica.

Os benefícios do tratamento da EEO com budesonida aqui descritos e relacionados a diminuição da contagem de eosinófilos na mucosa do esôfago foi também descrito em um estudo transversal que avaliou o efeito de corticosteroides tópicos na resolução do remodelamento da EEO. Afirmam em seus resultados que as reduções nos eosinófilos epiteliais após a terapia com budesonida foram associadas a uma remodelação esofágica significativamente reduzida (ACEVES et al. 2010).

Em outro estudo de coorte retrospectivo cujo objetivo foi verificar a eficácia e a adesão a uma abordagem de tratamento combinado e alternado com

corticosteroides tópicos e dieta de eliminação de dois alimentos, leite e soja, para EEO pediátrica, os autores concordam com os benefícios dos corticoides tópicos ao afirmarem que uma abordagem inicial de tratamento combinado resultou em melhorias significativas nos sintomas e nos achados histológicos. Enquanto as melhorias sintomáticas continuaram apenas com a dieta de eliminação dos dois alimentos, a melhora histológica não foi mantida. Embora a perda no acompanhamento possa obscurecer a eficácia da dieta de eliminação dos dois alimentos sozinha, uma abordagem de tratamento combinado/alternado merece avaliação em um estudo prospectivo maior (REED et al. 2018).

4. CONCLUSÃO

O uso de corticoides tópicos ingeridos ou inaláveis em diferentes propostas terapêuticas tem efeitos positivos no controle das alterações histológicas observadas na EEO, no entanto, seus efeitos benéficos no controle de sintomas nem sempre foi observado.

Os eventos adversos promovidos pelo uso de corticosteroides tópicos não foram significativos, sendo o tratamento bem tolerado.

A maioria dos estudos avaliados apresentaram baixo risco de viés, no entanto, a comparação dos ensaios clínicos foi dificultada pela variabilidade na definição da amostra, nos tipos de terapia propostas, nos desfechos.

Tabela 1 – Descrição do delineamento dos ensaios clínicos randomizados, metodologia, desfecho, conclusão e vieses.

AUTORES		DELLON et al. 2017	DILGER et al. 2013	PETERSON et al. 2009
Participantes	Período do estudo	12 semanas	7 dias	8 semanas
	Incluídos	93 Pacientes com EEE com mais de 15 eosinófilos por campo de alta potência comprovado por endoscopia.	Pacientes mostrando infiltração de tecido eosinofílico com densidade celular média de mais de 15 eosinófilos; nenhuma resposta a um inibidor da bomba de prótons em altas doses por 1 a 2 meses, ou resultados normais no monitoramento da sonda de pH do esôfago distal. Amostra: 24 pessoas	Foram incluídos pacientes com EEE com idades entre 18 e 80 anos que poderiam ser submetidos a testes de pH e manometria. A EEE foi definida com a contagem de 15 eosinófilos em média em cinco campos de alta potência na biópsia esofágica em indivíduos com sintomas de disfagia, impactação alimentar ou dor no peito. Amostra total de 30 pessoas.
	Excluídos	Presença de qualquer doença gastrointestinal não relacionadas à EEE; uso de corticosteroides (tópicos ou sistêmicos) nas 4 semanas anteriores à endoscopia de rastreamento; uso de terapia imunomoduladora nas 8 semanas anteriores à endoscopia de rastreamento; mudança no regime de dosagem de IBP, medicamentos para alergia ou corticosteróides inalados; gravidez; e instabilidade médica.	Exclusão de outros distúrbios associados a características clínicas, histológicas ou endoscópicas semelhantes; pacientes com histórico de cirurgia esofágica a qualquer momento ou dilatação nos últimos 6 meses; em uso concomitante com inibidores da bomba de prótons, antagonistas da histamina, estabilizadores de mastócitos, antagonista do receptor de leucotrienos, drogas biológicas ou imunossupressores; uso repetido indutores ou inibidores do CYP3A e administração de glicocorticoides dentro de 3	Foram excluídos aqueles que tivessem que ser dilatados no primeiro exame (devido à incapacidade de passar no endoscópio superior), tivessem uma história de contra-indicação ou intolerância à fluticasona ou IBP, estivessem grávidas ou tivessem uma história prévia de cirurgia gastrointestinal superior, tinha outros mecanismos alternativos potenciais para disfagia demonstrados na endoscopia, uso atual de IBPs ou glicocorticoides ou sintomas de impactação alimentar.

			<p>semanas antes e durante o estudo. Além disso, indivíduos saudáveis foram excluídos se tivessem tomado algum medicamento dentro de 2 semanas antes ou durante o estudo.</p>	
Grupo de intervenção		Budesonida 2 mg duas vezes ao dia (administrado em 10 mL, uma vez pela manhã após o café da manhã e outra à noite antes de dormir para fornecer uma dose diária total de 4 mg)	Pacientes com EEO ativa receberam budesonida por três formas dos tratamentos: a ingestão oral de uma cápsula contendo 3 mg de budesonida, depois uma dose única de comprimido com 2 mg de budesonida, e finalmente, doses múltiplas de dois comprimidos orodispersíveis cada contendo 2 mg de budesonida por 7 dias (uma vez ao dia pela manhã, fazendo uma dose diária total de 4 mg), com a última dose na manhã do dia 7. Participou deste estudo: 12 pessoas	Tratamento com fluticasona (440 mcg duas vezes ao dia) em aerosol deglutiido por oito semanas Total do grupo de intervenção: 15 pessoas
Grupo controle		Uma suspensão placebo duas vezes ao dia (administrada em 10 mL, uma vez após o café da manhã e outra à noite antes de dormir), durante 12 semanas. Os pacientes foram instruídos a não comer, beber, escovar os dentes ou enxaguar a boca por 30 minutos. Após 30 minutos, os pacientes foram instruídos a enxaguar a boca	Na primeira parte do estudo, indivíduos saudáveis receberam comprimidos contendo budesonida em uma ordem fixa para o tratamento compreendendo: 3 mg de budesonida; depois uma dose única de 1 mg de comprimido orodispersível contendo budesonida; uma única dose de 2 mg de comprimido orodispersível contendo budesonida; uma	Tratamento com esomeprazol 40 mg por dia por oito semanas. Participantes do controle: 15 pessoas . A randomização foi obtida através de um programa assistido por computador com um esquema de randomização próprio.

		<p>com água.</p> <p>Em ambos os grupos a medicação e o placebo foram dispensados em frascos de vidro âmbar idênticos para manter o cegamento</p>	<p>dose única de dois comprimidos orodispersíveis contendo budesonida de 2 mg e finalmente doses múltiplas de dois comprimidos orodispersíveis contendo cada um 2 mg de budesonida por 7 dias (uma vez ao dia pela manhã, perfazendo um total dose diária de 4 mg), com a última dose na manhã do dia 7. O total de 12 pessoas participaram deste grupo.</p>	
Desfechos		<p>Desfechos primários: redução superior a 6 eosinófilos de campos de grande potência. Os desfechos secundários incluíram achados endoscópicos.</p>	<p>A formação de metabólitos dependentes do CYP3A foi significativamente reduzida em pacientes com EEo ativa em comparação com controles saudáveis. A biotransformação prejudicada foi refletida por uma extensão significativamente maior de absorção de budesonida e meia-vida de eliminação prolongada em pacientes com EEo. A comparação dos níveis de cortisol sérico matinal no início do estudo com aqueles após 1 semana de tratamento com budesonida revelou uma diminuição significativa nos pacientes com EEo, mas não em indivíduos saudáveis.</p>	<p>Avaliação de score de disfagia e infiltração de eosinófilos</p>

Conclusão		O tratamento com budesonida foi bem tolerado em pacientes adolescentes e adultos jovens com EEo e resultou em melhora dos parâmetros sintomáticos, endoscópicos e histológicos, usando instrumentos de resultado validados.	A EEo ativa está associada à redução da eliminação da budesonida via CYP3A, a principal subfamília de enzimas metabolizadoras de medicamentos em humanos.	Não houve diferença no grau de melhora na disfagia ou na infiltração de eosinófilos nos pacientes tratados com fluticasona tópica ou esomeprazol oral.
Viés de seleção		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de performance		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de detecção		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de atrito		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de relato		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Outros vieses		Não claro	Não claro	Não claro

Continuação Tabela 1 – Descrição do delineamento dos ensaios clínicos randomizados, metodologia, desfecho, conclusão e vieses.

AUTORES		SCHLAG et al. 2015	MIEHLKE et al. 2015	OLIVA et al. 2017
Participantes	Período do estudo	14 dias	06/2011 a 04/2013	Janeiro de 2014 a fevereiro de 2015
	Incluídos	Pacientes entre 18 e 75 anos com diagnóstico clínico-patológico confirmado de EEo ativa foram elegíveis e distribuídos de forma aleatória. Amostra total de 69 participantes	77 pacientes com idade de 18 a 75 anos com diagnóstico clínico-patológico confirmado de EEp ativa de acordo com os seguintes critérios diagnósticos: sintomas clínicos de disfunção esofágica (escore de disfagia ≥ 3), eosinófilos de pico (eos) $\geq 65 / \text{mm}^2$ campos de alta potência	36 pacientes com idade < 18 anos; diagnóstico de EEo com > 15 eosinófilos por campo de grande potência em biópsias esofágicas após um ensaio de inibidores da bomba de prótons (IBP) de pelo menos 8 semanas; solicitando alternativas à dieta para um novo diagnóstico ou um tratamento farmacológico

			(hpf) em pelo menos 1 hpf (correspondente a ≥ 20 eos / hpf) e infiltração de eosinófilos no tecido com densidade celular média ≥ 16 eos/mm ² , medido em um total de 30 hpf derivados de seis biópsias, duas em cada segmentos proximal, médio e distal do esôfago.	diferente durante um surto histológico (em tratamento dietético prévio e / ou nebulizado ou esteróides sistêmico).
	Excluídos	Foram excluídos 7 pacientes por não se conseguir amostra suficiente para análise dos marcadores	Suspeita clínica e endoscópica para DRGE, acalasia ou esclerodermia; história de pH anormal na monitorização do esôfago distal ou clínica clínico-patológica, resposta a um tratamento com inibidores da bomba de prótons (IBP), outras causas de eosinofilia de esôfago; qualquer doença esofágica concomitante e relevante, Doença gastrointestinal; história de cirurgia esofágica a qualquer momento ou procedimentos de dilatação esofágica nas últimas 8 semanas anteriores à triagem; qualquer doença sistêmica relevante se não for garantido monitoramento médico cuidadoso; função hepática anormal, cirrose hepática ou hipertensão portal; função renal anormal; história de câncer nos últimos 5 anos; sangramento gastrointestinal superior em	Presença de doenças gastrointestinais não-EEo; estenose esofágica na endoscopia inicial; uso de esteroides (tópico ou sistêmico) dentro de 4 semanas após a endoscopia inicial; e mudança no regime de dosagem de IBP, dieta, medicamentosa para alergia ou esteroides inalados durante o período de estudo.

			8 semanas antes da triagem; terapias sistêmicas ou tópica que possam afetar os resultados, hipersensibilidade conhecida ao medicamento em estudo; falta de cooperação do paciente; gravidez ou amamentação.	
Grupo intervenção		Tratamento com comprimidos efervescentes de budesonida para uso orodispersível 1 mg / dia ou 2 mg / dia ou suspensão oral de budesonida viscosa de 5 mL [0,4 mg / mL] / dia por 14 dias. Grupo com 51 participantes.	Tratamento budesonida duas vezes com 1 mg/dia (comprimido efervescente orodispersível ou duas vezes com 2 mg/dia ou suspensão viscosa oral duas vezes com 5 mL (0,4 mg / mL) / dia por 14 dias.	PVB é uma formulação galênica pré-preparada de budesonida, misturado principalmente com xilitol, na concentração de 0,2 mg / mL, oferecida aos participantes de acordo com a altura. Pacientes com <150 cm e > 150 cm de altura receberam 1 mg / 5 mL (2 mg / dia) e 2 mg / 10 mL (4 mg / dia), respectivamente, por 12 semanas.
Grupo controle		Placebo por 14 dias; amostra de 18 participantes	Placebo por 14 dias. amostra de 19 pessoas Os pacientes foram instruídos a evitar comer, beber ou procedimentos de higiene bucal por 30 minutos após a administração do medicamento em estudo. A conformidade foi avaliada usando cartões diários do paciente que registravam o horário do café da manhã e do jantar, horário da administração do medicamento em estudo e tempo de higiene bucal	Não houve

			diariamente.	
Desfechos		Avaliou a taxa de remissão histológica definido como número médio de <16 eosinófils por campo de grande potência; alterações na endoscopia comparando o dia 0 com o 14; pela análise histológica e aplicação do escore de disfagia. Contagem de eosinófilos no sangue e dos marcadores CCL-17, CCL-18 e CCL-26.	Remissão histológica: <16 eos/mm ² por campo de grande potência. Avaliação de Sintomas: resposta clínica com diminuição no escore de disfagia de pelo menos 3 pontos em comparação com os valores basais. Achados endoscopicos e efeitos adversos.	O desfecho primário foi a melhoria da eosinofilia esofágica. Os pacientes foram categorizados em respondedores (0–6 eosinófilos / hpf), respondedores parciais (7–19 eosinófilos / hpf), e não respondedores (20 eosinófilos / hpf) com base nos resultados de biópsia ao final do tratamento. Os desfechos secundários incluíram resposta aos sintomas, endoscopia e histologia ao final do tratamento
Conclusão		A resposta ao tratamento induzida pela budesonida na EEO é espelhada por vários marcadores sanguíneos e séricos, e a contagem absoluta de eosinófilos no sangue é a mais valiosa, pois mostra correlação com a densidade de eosinófilos no esôfago.	A budesonida viscosa ou aerossolada foi altamente eficaz e seguro para tratamento a curto prazo da EEO. A dosagem de 1 mg (duas vezes ao dia) foi igualmente eficaz a dose de 2 mg duas vezes ao dia. A maioria dos pacientes preferiu a formulação de comprimido efervescente.	A nova suspensão oral viscosa de Budesonida se mostrou eficaz e segura para o tratamento de crianças com EEO comprovada. Ensaios clínicos maiores controlados por placebo forneceriam mais informações sobre dosagem, eficácia e segurança a longo prazo desta formulação, projetada especificamente para o esôfago.
Viés de seleção		Baixo risco	Baixo risco	Alto risco
Viés de performance		Baixo risco	Baixo risco	Alto risco
Viés de detecção		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Viés de atrito		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de relato		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Outros vieses		Não claro	Não claro	Não claro

Continuação Tabela 1 – Descrição do delineamento dos ensaios clínicos randomizados, metodologia, desfecho, conclusão e vieses.

AUTORES		LUCENDO et al. 2011	KONIKOFF et al. 2006	STRAUMANN et al. 2011
Participantes	Período do estudo	Maio de 2003 a setembro de 2004	Janeiro de 2003 a agosto de 2005	50 semanas - junho de 2006 a maio de 2007.
	Incluídos	30 pacientes com idade acima de 18 anos, sendo 10 deles com diagnóstico para EEO: infiltração do epitélio esofágico por 15 ou mais eosinófilos por campo de alta potência (HPF); ausência de infiltração eosinofílica em amostras de biópsia da mucosa gástrica e duodenal; eliminação do refluxo gastroesofágico como causa de eosinofilia através de pHmetria ambulatorial de 24 horas ou persistência de infiltração eosinofílica após 8 semanas de tratamento com omeprazol (20 mg / duas vezes ao dia); eliminação da ingestão de medicamentos, parasitas, causticações esofágicas, neoplasia hematológica ou outros eventos no histórico médico do paciente como possíveis	31 crianças (3-18 anos) com EEO (≥ 24 EOS / HPF em biópsia e presença de hiperplasia epitelial). A falha prévia no tratamento com supressão ácida não é necessária para o diagnóstico.	36 Pacientes com idade superior a 14 anos com quadro clínico, endoscópico, EEO histologicamente confirmada, previamente entrado com sucesso à remissão com doses a curto prazo (15 dias) e altas doses (2 mg/dia) budesonida, foram considerados elegíveis. A remissão foi definida da seguinte forma: uma densidade celular média para infiltração eosinofílica do tecido de menos de 5 eosinófilos / campo de alta potência (hpf) em biópsias de histologia do esôfago e (2) escore de sintomas de 2 pontos ou menos. Durante todo o período do estudo, os sujeitos não tomaram nenhum outro medicamento antieosinofílico. Anteriormente, indivíduos

		causas de eosinofilia esofágica.		submetidos as terapias estabelecidas com inibidores da bomba de prótons tiveram mantidas inalteradas as terapias durante todo o período do estudo. Vinte e oito pacientes foram randomizados 1: 1 em um grupo tratado versus placebo,
	Excluídos	Exclusão de pacientes com dispepsia que apresentassem hérnia de hiato, cáries incompetentes e lesões pépticas esofágicas	Exclusão alimentar com resultados positivo pelo prick teste; intolerância ao propionato de fluticasona (FP); uso de esteróides nos últimos 3 meses; gravidez.	Não declara.
Grupo de intervenção		Todos os pacientes com EEE receberam tratamentos tópicos de uma suspensão líquida de 400 mg de propionato de fluticasona em um volume de 2 mL durante um período de 12 meses.	Fluticasona ingerida e aerossolizada 440 µg duas vezes ao dia por 8 semanas. Amostra de 14 pessoas.	Grupo tratado recebeu formulação de budesonida em suspensão 0,5 mg / d (0,25 mg / mL) A suspensão foi aplicada usando um sistema de inalação composto por um compressor. Duas vezes ao dia, na hora de dormir e na manhã, após o café, os pacientes foram instruídos a nebulizar. Amostra de 14 pessoas.
Grupo controle		20 pacientes divididos Pacientes que tinham DRGE, caracterizada por sintomas crônicos típicos (> 1 ano) e lesões endoscópicas compatíveis, com uma resposta clínica positiva à terapia com IBP durante o acompanhamento. Dispepsia ou suspeita de	Fluticasona 440 µg duas vezes ao dia por 3 meses por inalação e ingerido (n = 20). Grupo placebo por 11 dias.	O tratamento com placebo constituiu em um volume de aparência idêntica. Amostra de 14 participantes

		<p>úlcera gastroduodenal mas com esôfago normal e com sintomas de DRGE, hérnia de hiato, cáries incompetentes e lesões pépticas esofágicas descartadas; eles também tinham um exame endoscópico normal. Não usou placebo. Não foram impostas restrições alimentares ou mudanças no ambiente ou medicação entre as amostras de biópsia inicial e de acompanhamento. Os pacientes também foram aconselhados a não auto restringir qualquer alimento. Nos casos de exacerbação da asma, apenas drogas anticolinérgicas e anti-histamínicas eram permitidas. Após 1 ano, os procedimentos de amostragem de biópsia endoscópica e esofágica foram repetidos.</p>		
Desfechos		<p>Infiltrado eosinofílico, fibrose e relação entre infiltrado de eosinófilos e fibrose e expressão de citocinas</p>	<p>Dieta normal para ambos os grupos</p>	<p>O desfecho primário foi determinar a capacidade de uma terapia de budesonida a longo prazo em manter a remissão histológica EEO, definida como uma carga de eosinófilos esofágicos inferior a 5 eosinófilos / hp. A carga de eosinófilos foi definida como o número médio de eosinófilos medido</p>

				em um total de 40 hpf nas biópsias de cada uma das 24 amostras retiradas do esôfago proximal e distal. Os desfechos secundários foram: determinar o curso da doença sob placebo (curso natural) após terapia de curto prazo bem sucedida; avaliar a capacidade da budesonida no controle dos sintomas de EEO; determinar o efeito de uma terapia com corticosteroide a longo prazo a partir de marcadores de inflamação e dano tecidual, bem como sinais de remodelação esofágica; e avaliar a segurança de administração tópica de corticosteroide esofágico a longo prazo.
Conclusão		A remodelação esofágica está associada a expressão gênica regulada de citocinas profibrogênicas em adultos com EEO. Tratamento prolongado com fluticasona propionato leva a uma redução não significativa nos níveis subepiteliais deposição de colágeno acompanhada de regulação negativa expressão gênica de citocinas profibrogênicas, com a de CCL18 sendo especialmente significativo.	Resolução histológica (EOS ≤ 1 / HPF); remissão endoscópica; melhora sintomática; eventos adversos.	A dose baixa de budesonida é mais eficaz do que o placebo na manutenção das condições histológicas e remissão clínica da EEO. Os sinais de remodelação esofágica mostraram uma tendência à normalização. Administração a longo prazo de corticosteróides tópicos foram bem tolerados sem indução atrofia epitelial.
Viés de seleção		Risco de viés incerto	Baixo risco	Baixo risco

Viés de performance		Risco de viés incerto	Baixo risco	Baixo risco
Viés de detecção		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de atrito		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de relato		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Outros vieses		Não claro	Não claro	Não claro

Continuação Tabela 1 – Descrição do delineamento dos ensaios clínicos randomizados, metodologia, desfecho, conclusão e vieses.

AUTORES		ALEXANDER et al. 2012	GUPTA, VITANZA E COLLINS, 2015	BUTZ et al. 2014	MOAWAD et al. 2013
Participantes	Período do estudo	Outubro de 2005 a dezembro de 2009	12 semanas	Dezembro de 2006 a junho de 2007	Abril de 2008 a dezembro de 2010
	Incluídos	34 adultos (18 a 65 anos) com EEO (≥ 20 EOS / HPF em biópsia com disfagia). Os pacientes inscritos após o estabelecimento da definição consensual de EEO em 2007 tiveram pelo menos um mês de terapia com IBP duas vezes ao dia sem resolução da disfagia.	71 Indivíduos de 2 a 18 anos com sintomas de EEO e pico de contagem de eosinófilos ≥ 20 / campo de alta potência em ≥ 2 níveis	42 participantes tinham entre 3 e 30 anos de idade e precisavam realizar endoscopia digestiva alta, esofagogastroduodenoscopia (EGD), que comprovou a EEO ativa (≥ 24 eosinófilos / alta potência (HPF) no esôfago proximal ou distal durante o tratamento com inibidor de bomba de prótons (PPI) por pelo menos dois meses ou com uma sonda de pH negativa no momento da triagem. Os participantes foram pacientes com EEO recém-diagnosticados e com recidiva.	42 adultos (< 18 anos) com EEO (≥ 15 eosinófilos por campo de grande potência em biópsia com disfagia, impacção alimentar ou azia). Falha anterior no tratamento com IBP não é necessária.
	Excluídos	Pacientes com estenose esofágica,	Gupta, Vitanza e Collins (2015)	Participantes em potencial foram excluídos se havia um	Pacientes com distúrbios hipereosinofílicos

		anel de Schatzki, massa ou esofagite comprovada em endoscopia ou história prévia com tratamento tópico com esteroides ingeridos ou dilatação esofágica.		histórico de baixa tolerância a fluticasona, incapacidade de usar um inalador de dose medida, uso concomitante ou recente de corticosteróides sistêmicos, comorbidade por distúrbios eosinofílicos e diagnóstico ou risco de diabetes (tipo I ou tipo II).	secundários e coagulopatia grave
Grupo de intervenção		Fluticasona aerossolizada 880 µg duas vezes ao dia por 6 semanas. Amostra com 19 pessoas.	Os indivíduos do grupo de tratamento ativo receberam budesonida diária. Os indivíduos do grupo de tratamento ativo receberam uma budesonida diária total dose de 0,35 mg (dose baixa), 1,4 mg (dose média) ou 2,8 mg(dose alta) se eles tivessem de 2 a 9 anos de idade, ou 0,5 mg (dose baixa), 2 mg (dose média) ou 4 mg (dose alta) se tivessem 10 a 18 anos. Amostra de 53 participantes.	Fase I: total de 23 participantes - altas doses de fluticasona, 1760mcg dividido em duas doses diárias de 880mcg por 3 meses. Após 3 meses, respondedores foram designados para receber metade da dose de fluticasona (uma dose diária de 880 mcg) por três meses. A fase II - Participantes tratados com fluticasona e não respondedores após 3 meses foram designados para continuar recebendo a alta dose de FP (1760 mcg, duas doses diárias de 880 mcg) por mais 3 meses.	Admnitração de 440 µg duas vezes ao dia por 8 semanas. Amostra com 21 participantes.
Grupo controle		Placebo com 15 participantes. Todos os pacientes continuaram a terapia prévia com IBP. A dieta não foi restrita.	Placebo com 18 participantes. As doses de manhã e à noite foram administradas após o café da manhã e na hora de dormir, respectivamente. Os indivíduos foram instruídos a não comer, beber, enxaguar a boca ou escovar os dentes por 30 minutos após tomar a	Placebo: 19 participantes Não mencionado	Esomeprazol oral – administração de 40 mg duas vezes ao dia por 8 semanas. Amostra com 21 participantes.

			medicação do estudo. Após o período de tratamento de 12 semanas, os indivíduos iniciaram um período de redução de 3 semanas durante o qual a medicação do estudo era administrada uma vez ao dia pela manhã; os volumes administrados para a primeira semana foram os mesmos que, enquanto os volumes administrados nas últimas duas semanas foram metade dos usados para cada dose durante o período de tratamento.		
Desfechos		Melhoria histológica: respondedores (redução > 90% na contagem média de eosinófilos), respondedores parciais (redução de 50-90% na contagem média de eosinófilos). Melhora endoscópica.	Desfecho primário foi a resposta histológica a partir da contagem de eosinófilos ≤ 6 / HPF no esôfago e a redução em ≥ 50% para a pontuação obtida segundo os escores de sintomas clínicos após o tratamento. Eventos adversos.	O desfecho primário foi a evidência histológica. Os desfechos secundários eram remissão parcial, sintomas, complacência, expressão gênica esofágica, contagem de eosinófilo esofágico e a relação entre características clínicas e resposta do FP.	Resposta histológica: eosinófilos <7 por campo de grande potência com base na biópsia final do tratamento. Melhora endoscópica. Melhoria sintomática:
Conclusão		Fluticasona ingerida em aerossol leva a uma resposta histológica, mas não sintomática, em adultos com EEO.	As contagens máximas de eosinófilos são significativamente reduzidas em todo o esôfago em pacientes pediátricos com EEO que receberam budesonida de dose média e alta. Em relação aos sintomas, a resposta não distinguiu do placebo.	A administração diária de uma dose alta de fluticasona induz remissão histológica em 65% - 77% dos pacientes com EEO após 3 meses. Uma redução da dose de 50% permaneceu efetiva em 73% a 93% dos pacientes que responderam inicialmente ao FP. Os que não responderam tinham evidências de resistência aos esteróides;	A fluticasona e o esomeprazol fornecem uma resposta histológica semelhante para a eosinofilia esofágica.

				marcadores histológicos e moleculares podem predizer resistência.	
Viés de seleção		Baixo risco	Risco de viés incerto	Baixo risco	Baixo risco
Viés de performance		Baixo risco	Risco de viés incerto	Baixo risco	Alto risco
Viés de detecção		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de atrito		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Viés de relato		Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
Outros vieses		Não claro	Não claro	Não claro	Não claro

5. REFERÊNCIAS

- ACEVES, Seema S., et al. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2009, 103.5: 401-406.
- ALEXANDER, Jeffrey A. et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], v. 10, n. 7, p.742-749, jul. 2012. Elsevier BV.
- A LIACOURAS, Chris et al. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. **Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition**, [s.l.], v. 45, n. 3, p.370-391, set. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
- BUTZ, Bridget K. et al. Efficacy, Dose Reduction, and Resistance to High-Dose Fluticasone in Patients With Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 147, n. 2, p.324-333, ago. 2014. Elsevier BV.
- CARVALHO, Alan Pedrosa Viegas de; SILVA, Valter; GRANDE, Antonio José. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. **Diagn Tratamento**, [s.i], v. 1, n. 18, p.38-44, jan. 2013.
- CHEHADE, Mirna. In time: Eosinophilic esophagitis. **Revista Paulista de Pediatria (english Edition)**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.395-396, dez. 2016. Elsevier BV.
- DELLON, Evan S.. Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology Clinics Of North America**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.133-153, mar. 2013. Elsevier BV.
- DELLON, Evan S. et al. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 152, n. 4, p.776-786, mar. 2017. Elsevier BV.
- DILGER, Karin et al. Active Eosinophilic Esophagitis Is Associated with Impaired Elimination of Budesonide by Cytochrome P450 3A Enzymes. **Digestion**, [s.l.], v. 87, n. 2, p.110-117, 2013. S. Karger AG.
- ELLIOTT, Elizabeth J.; THOMAS, Diana; MARKOWITZ, Jonathan E. Non-surgical interventions for eosinophilic esophagitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, 3.
- GONSALVES, Nirmala. Eosinophilic Esophagitis: History, Nomenclature, and Diagnostic Guidelines. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics Of North America**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-9, jan. 2008. Elsevier BV.
- GONZALEZ-CERVERA, J.; LUCENDO, A. J. Eosinophilic Esophagitis: An Evidence-Based Approach to Therapy. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 2016, 26.1: 8-18; quiz 2p following 18.

GUPTA, Sandeep K.; VITANZA, Joanne M.; COLLINS, Margaret H.. Efficacy and Safety of Oral Budesonide Suspension in Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.66-76, jan. 2015. Elsevier BV.

KONIKOFF, Michael R. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 131, n. 5, p.1381-1391, nov. 2006. Elsevier BV.

LUCENDO, Alfredo J. et al. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: A prospective study. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 128, n. 5, p.1037-1046, nov. 2011. Elsevier BV.

MIEHLKE, Stephan et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. **Gut**, [s.l.], v. 65, n. 3, p.390-399, 19 mar. 2015. BMJ.

MOAWAD, Fouad J et al. Randomized Controlled Trial Comparing Aerosolized Swallowed Fluticasone to Esomeprazole for Esophageal Eosinophilia. **American Journal Of Gastroenterology**, [s.l.], v. 108, n. 3, p.366-372, mar. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

NOEL, Richard J.; PUTNAM, Philip E.; ROTENBERG, Marc E.. Eosinophilic Esophagitis. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 351, n. 9, p.940-941, 26 ago. 2004. Massachusetts Medical Society.

OLIVA, Salvatore et al. A New Formulation of Oral Viscous Budesonide in Treating Paediatric Eosinophilic Oesophagitis. **Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition**, [s.l.], v. 64, n. 2, p.218-224, fev. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

ORTIZ, Édison Muñoz; BAÑOS, Fabián Juliao. Esofagitis eosinofílica: estado actual. *Iatreia*, 2013, 26.1: 54-66.

PETERSON, Kathryn A. et al. Comparison of Esomeprazole to Aerosolized, Swallowed Fluticasone for Eosinophilic Esophagitis. **Digestive Diseases And Sciences**, [s.l.], v. 55, n. 5, p.1313-1319, 18 jun. 2009. Springer Science and Business Media LLC.

PIEDEADE, Susana; GASPAR, Ângela. Esofagite eosinofílica. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, [s l], v. 3, n. 17, p.215-224, maio 2009.

REED, Craig C.; DELLON, Evan S. Eosinophilic esophagitis. *Med Clin North Am*, 2019, 103: 29-42.

SCHLAG, C. et al. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 42, n. 9, p.1122-1130, 27 ago. 2015. Wiley.

STRAUMANN, Alex; SIMON, Hans-uwe. Eosinophilic esophagitis: Escalating epidemiology?. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [s.l.], v. 115, n. 2, p.418-419, fev. 2005. Elsevier BV.

STRAUMANN, Alex et al. Budesonide Is Effective in Adolescent and Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 139, n. 5, p.1526-1537, nov. 2010. Elsevier BV.

STRAUMANN, Alex et al. Long-Term Budesonide Maintenance Treatment Is Partially Effective for Patients With Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [s.l.], v. 9, n. 5, p.400-409, maio 2011. Elsevier BV.

SUBBARAO, Girish et al. Exploring Potential Non-Invasive Biomarkers in Eosinophilic Esophagitis: A Longitudinal Study in Children. **Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition**, [s.l.], p.1-10, jun. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SYRIGOU, Ekaterini et al. Allergy-test-driven elimination diet is useful in children with eosinophilic esophagitis, regardless of the severity of symptoms. **Pediatric Allergy And Immunology**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.323-329, 24 maio 2015. Wiley.

TRIVEDY, Prerna; TEITELBAUM, Jonathan E.. Eosinophilic Esophagitis in Children. **Pediatric Drugs**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.227-237, 20 mar. 2015. Springer Science and Business Media LLC.