

Corticoterapia no tratamento da esofagite eosinofílica: uma revisão sistemática

Corticosteroid therapy in the treatment of eosinophilic esophagitis: a systematic review

Vinicius Tadeu de Oliveira Lopes ¹, Rebeca do Nascimento Maciel Silva ², Gilson Silva Santos Junior ², Luiz Humberto Rodrigues de Cerqueira Júnior ³, Carlos Fábio Cordeiro de Lima ⁴, Hállison do Nascimento Silva ⁵

¹ Médico do trabalho e especialista em Alergologia pelo Programa de Pós-Graduação, Latu Senso em Alergia e Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. E-mail: vinykoku@hotmail.com.

² Acadêmicos de Medicina pela Universidad de Buenos Aires – UBA, Buenos Aires, Argentina. E-mail: rebecamaciel2015@gmail.com; juniorsilvasantos45@gmail.com.

³ Médico – Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE, João Pessoa - PB, Brasil. E-mail: luiz_med33@outlook.com;

⁴ Acadêmico de Medicina pela Centro Universitário de João Pessoa – Unipê. João Pessoa-PB, Brasil. E-mail: fbcordeiromed@gmail.com.

⁵ Mestre em Recursos Naturais do Semiárido (linha de pesquisa em Fisiologia e farmacologia) pela Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF. Estudante de Medicina. Universidad de Buenos Aires – UBA, Buenos Aires, Argentina. E-mail: hallisonn@hotmail.com.

Resumo: **Objetivo:** Verificar, por meio de uma revisão sistematizada, o efeito da corticoterapia em pacientes com esofagite eosinofílica. **Métodos:** Estudos publicados originalmente na língua inglesa, até setembro de 2023, tendo como referência as bases de dados, MEDLINE e a Biblioteca Cochrane. Selecionando os estudos de maior evidência científica, contemplamos somente os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR). Os critérios de inclusão: trabalhos completos sobre corticoterapia em pacientes com EoE, ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR), idade de publicação inferior a dez anos; critérios de exclusão: publicações de resumos e anais de congressos, duplicidades de artigos. **Resultados:** Identificados 48 estudos envolvendo Corticoterapia e EoE nos diferentes bancos de dados, totalizando 17 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e utilizados. Os estudos analisados envolveram 1.877 pacientes entre 2 e 75 anos, maioria do gênero masculino. A maioria dos ensaios clínicos apresentaram resultados aderentes a corticoterapia com BOS em doses médias e altas, observando ainda que após 6 semanas, 58% dos pacientes que receberam BOT estavam em remissão completa e após 12 semanas, 85% dos pacientes alcançaram a remissão. **Conclusão:** Esta revisão afirma os benefícios da RCEE na abordagem terapêutica da corticoterapia em pacientes com EoE. Analisando a semelhança dos resultados observado foi importante para a realização de uma boa análise clínica associada a um histopatológico fundamental para estabelecer o diagnóstico. Visto que o uso da budesonida é o principal tratamento escolha responsável pelos resultados favoráveis da cura dos pacientes com EoE.

Palavras-chave: (*eosinophilic esophagitis OR Eosinophilic Esophagitides*) AND (*corticoids OR prednisolone OR budesonide*).

Abstract: **Objective:** To verify, through a systematic review, the effect of corticosteroid therapy in patients with eosinophilic esophagitis. **Methods:** Studies originally published in the English language, until September 2023, using the databases MEDLINE and the Cochrane Library as references. When selecting studies with the greatest scientific evidence, we only considered randomized controlled clinical trials (RCTs). **Inclusion criteria:** complete studies on corticosteroid therapy in patients with EoE, randomized controlled clinical trials (RCT), publication age less than ten years; **Exclusion criteria:** publications of abstracts and conference proceedings, duplicate articles. **Results:** 48 studies involving Corticotherapy and EoE were identified in the different databases, totaling 17 articles that met the inclusion criteria and were used. The studies analyzed involved 1,877 patients between 2 and 75 years old, the majority of whom were male. The majority of clinical trials presented results consistent with corticosteroid therapy with BOS in medium and high doses, also observing that after 6 weeks, 58% of patients who received BOT were in complete remission and after 12 weeks, 85% of patients achieved remission. **Conclusion:** This review affirms the benefits of RCEE in the therapeutic approach to corticosteroid therapy in patients with EoE. Analyzing the similarity of the results observed was important to carry out a good clinical analysis associated with a fundamental histopathological analysis to establish the diagnosis. Since the use of budesonide is the main treatment choice responsible for the favorable results in the cure of patients with EoE.

Keywords: (eosinophilic esophagitis OR Eosinophilic Esophagitides) AND (corticoids OR prednisolone OR budesonide)

1 Introdução

A doença crônica, esofágica, imunológica, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados à disfunção esofágica e histológica, por inflamação predominante de eosinófilos é conhecida por esofagite

eosinofílica (EoE). É definida como uma patologia exclusivamente esofágica e se deve ao fato do aumento da infiltração epitelial do esôfago por eosinófilos. Esse infiltrado pode estar presente em outros sítios do trato gastrointestinal, podendo indicar outras patologias. Assim,

com esta definição, é evidente que não se trata apenas de um infiltrado eosinofílico no esôfago (NHU; MOAWAD, 2019).

A EoE tem um predomínio do sexo masculino, história de atopia e sensibilização alimentar em crianças (CARVALHO *et al.*, 2019). Existem fortes evidências demonstrando que pacientes com atopia, como rinite, asma e dermatite atópica, estão mais suscetíveis a desenvolver EoE do que a população em geral (LUCENDO *et al.*, 2017).

Alguns estudos indicam prevalência de 30 - 47 casos/100.000 habitantes, e uma associação mais significativa com indivíduos de ascendência caucasiana. Além disso, destaca-se a predominância epidemiológica da EoE nos pacientes pediátricos em comparação com os adultos, evidenciando um viés de gênero masculino na manifestação da patologia e não se restringindo a uma única linhagem racial. (SOUSA; COSTA; BARBOSA, 2013).

Logo, no correto diagnóstico, é importante estar atento também às patologias com características semelhantes que podem ser importantes no diagnóstico diferencial como: Doença eosinofílica gastrointestinal; Doença celíaca; Doença de Crohn; Síndrome hipereosinofílica; Acalasia; Hipersensibilidade a medicamentos (VEIGA *et al.*, 2017). Assim, o tratamento farmacológico da EoE envolve, principalmente, a administração de Inibidores de Bomba de Prótons (IBP) e/ou esteroides orais, que demonstraram eficácia no controle da doença.

Portanto, as informações clínicas e patológicas devem ser levadas em consideração em conjunto, sem nenhum desses parâmetros ser interpretado de forma independente (DALL'AGNOL *et al.*, 2021).

O objetivo foi verificar, por meio de uma revisão sistematizada, o efeito da corticoterapia em pacientes com esofagite eosinofílica.

2 Métodos

2.1 Estratégias de Pesquisa

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, onde foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente na língua inglesa, até setembro de 2023. Tendo, como referência, as bases de dados MEDLINE (*National Library of Medicine*) e a Biblioteca Cochrane.

Objetivando selecionar os estudos de maior evidência científica, contemplamos somente os ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR). A estratégia de busca utilizou as seguintes combinações de palavras-chave: (*eosinophilic esophagitis OR Eosinophilic Esophagitides*) AND (*corticoids OR prednisolone OR budesonide*). Para identificar os delineamentos dos estudos, foram empregados os seguintes descritores: *randomized controlled trial*.

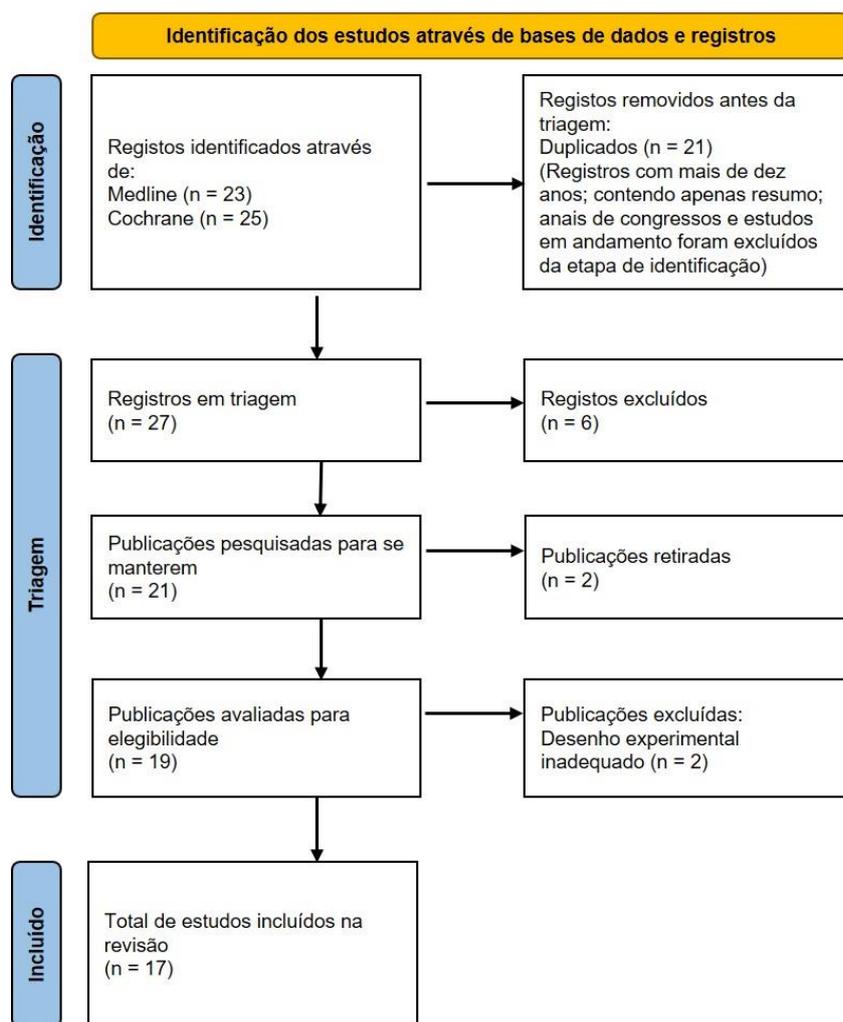
Os critérios de inclusão e exclusão foram aplicados pelo pesquisador responsável do estudo, que julgou os estudos selecionados a partir dos pontos levantados em cada item exposto. Critérios de Inclusão: Trabalhos completos sobre corticoterapia em pacientes com EoE; ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR); idade de publicação inferior a dez anos. Critérios de Exclusão: publicações de resumos e anais de congressos e duplicidades de artigos.

3 Resultados

Foram identificados 48 estudos envolvendo corticoterapia e EoE nos diferentes bancos de dados (Medline e Cochrane). No entanto, apenas 20 fizeram parte do escopo desta revisão (Figura 1). Nas opções avançadas de busca, foram selecionados apenas trabalhos completos (publicações de resumos e anais de congressos foram automaticamente excluídos) incluindo a exigência ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) e com idade de publicação inferior a dez anos. Devido a busca de periódicos em diferentes bases de dados, 21 trabalhos foram removidos por duplicidade. Baseado nos títulos e resumos, foram identificados 6 trabalhos para exclusão e, dos 21 trabalhos restantes, dois não foi possível acesso ao texto completo. Desta forma, dentre os 19 trabalhos, 2 apresentaram desenho experimental incompatível com este trabalho, totalizando 17 artigos que atenderam aos critérios de inclusão e foram utilizados na revisão sistemática.

Para efeito de inclusão em nossa análise, foram considerados apenas os ECCR, ou seja, os que apresentavam nível de evidência "A". Na tabela 1, é apresentada uma síntese dos estudos selecionados para a revisão.

Figura 1. Fluxograma PRISMA para a revisão sistemática detalhando as pesquisas nas bases de dados, o número de resumos selecionados e os textos completos recuperados.



Os estudos analisados envolveram 1.877 pacientes com idade variando entre 2 e 75 anos, sendo maioria do gênero masculino.

A grande parte dos ensaios clínicos apresentaram resultados aderentes a corticoterapia com BOS em doses médias e altas, observando ainda que, após 6 semanas, 58% dos pacientes que receberam BOT (comprimidos orodispersíveis de budesonida) estavam em remissão completa e, após 12 semanas, 85% dos pacientes alcançaram a remissão. A administração de BOT foi segura e bem tolerada. Já o outro fármaco de escolha, fluticasona, é um tratamento eficaz para EoE em pacientes que não responderam aos IBP's.

Além disso, um estudo demonstra a preparações de três pastas de OVB (budesonida viscosa oral) uma de mel, goma de xantana e sucralose sendo que, a de xantana, teve maior tempo de contato com a mucosa esofágica que as de sucralose apresentando, assim, um melhor resultado realizado em adultos saudáveis.

Todos esses ensaios clínicos, controlados e randomizados, foram desenvolvidos em pacientes com uma faixa etária entre 2 e 75 anos observando, assim, que independente da etária, o uso da corticoterapia teve êxito nos pacientes, como uma diminuição do número de eosinófilos no sangue periférico; a disfagia melhorou em todos os grupos

ao final do tratamento; melhora nos parâmetros sintomáticos, endoscópicos e histológicos usando instrumentos de resultados validados;

As descobertas desses ensaios que avaliam o primeiro medicamento, já aprovado para o tratamento de indução da EoE, definem padrões de cuidados para o tratamento de manutenção da EoE com BOT e, provavelmente, irá se tornar o padrão contra o qual os componentes futuros serão medidos. Assim, a maioria dos pacientes com EoE apresenta características endoscópicas e histológicas recorrentes que não são detectadas de forma confiável pelos sintomas; portanto, a terapia de manutenção deve ser recomendada para pacientes com resposta histológica aos esteroides tópicos. Já se sabe que a BOS pode reduzir a disfagia e a dor em pacientes com EoE, e é importante que o médico esteja atento em relação à disfagia, pois deve ser considerada na avaliação clínica dos pacientes com essa patologia.

Não houve eventos adversos graves, onde 5% a 12% dos pacientes que receberam BOT desenvolveram candidíase leve e sintomática, que foi facilmente tratada com um agente antifúngico oral. Sendo assim, é necessária uma melhor prática de educação em saúde junto com os pacientes, orientando sobre a importância da prática da higienização oral após uso das soluções com corticoides, pois pode vir a desenvolver um quadro de infecção fúngica (candidíase

oral), assim, o ato da limpeza e o tratamento com comprimidos poderão diminuir esses casos. Segundo os estudos analisados, nem os efeitos colaterais sistêmicos e

locais dos corticosteroides foram um grande problema durante o tratamento farmacológico.

Tabela 1. Sumário dos estudos e seus principais resultados

Estudo	Pacientes	Intervenção e Método	Desfechos
			Dispepsia; Impactação alimentar; Outras complicações
(Gupta; Vitanza; Collins, 2015)	71 indivíduos de (2 - 18 anos) EoE e pico de contagem de eosinófilos +20/campo (18 em placebo).	Grupos que receberam placebo ou BOS (Suspensão Oral de Budesonida) em dose baixa, dose média ou alta por 12 semanas. As doses e os volumes foram ajustados com base na idade dos pacientes para cobrir todo o esôfago.	OBS em dose média e alta neste estudo resultou em redução panesofágica significativa na eosinofilia epitelial. O desfecho de eficácia primária composto histológico + resposta aos sintomas foi alcançado nos grupos de OBS de dose média e alta devido a essa resposta histológica.
(Schlag <i>et al.</i> , 2015)	69 indivíduos adultos entre (18-75) EoE, sendo 51 em tratamento e 18 em placebo	A contagem absoluta de eosinófilos no sangue (AEC), e níveis séricos de CCL-17, CCL-18, CCL-26, proteína catiônica eosinofílica (ECP) e triptase de mastócitos (MCT) foram determinados e correlacionados com a densidade de eosinófilos esofágicos e com pontuações de sintomas e endoscopia por duas semanas de tratamento ou não com budesonida por duas semanas	Diminuição do número de eosinófilos no sangue periférico, bem como dos níveis séricos de ECP, CCL-26, CCL-17 e MCT indica uma resposta bem-sucedida ao tratamento com corticoterapia tópica na EoE.
(Miehlke <i>et al.</i> , 2016)	Adultos com EoE ativa (n=76) e 19 em placebo	14 dias de tratamento com BET (comprimidos efervescentes de budesonida) 2x1 mg/dia (BET1, n=19) ou BET 2x2 mg/dia (BET2, n=19), ou BVS 2 x5 mL (0,4 mg/mL)/dia (BVS (suspensão viscosa de budesonida), n=19) ou placebo (n=19)	A remissão histológica ocorreu em 100%, 94,7% e 94,7% da budesonida (BET1, BET2, BVS, respectivamente) e em 0% dos que receberam placebo (p<0,0001). A disfagia melhorou em todos os grupos ao final do tratamento; persistiu apenas naqueles tratados com BET1 (p=0,0196 vs placebo). Não eventos adversos graves. Efervescente foi preferido por 80% dos pacientes.
(Hefner <i>et al.</i> , 2016)	24 sujeitos (> 18 anos) do Sistema de Saúde Militar	Depuração esofágica de três preparações de pasta de OVB (budesonida viscosa oral) foi realizado em adultos saudáveis. Pastas de mel e goma xantana OVB foram comparadas com sucralose OVB padrão em 24 indivíduos aleatoriamente.	A goma xantana teve maior tempo de contato com a mucosa em comparação com a sucralose, enquanto o mel não apresentou diferença significativa na depuração esofágica em relação à sucralose. As pontuações de sabor foram significativamente mais altas no grupo do mel, enquanto da goma xantana não foram diferentes da sucralose padrão.
(Dellon <i>et al.</i> , 2017)	93 indivíduos EoE ativa entre (11 - 40 anos) foram randomizados, 51 para BOS e 42 para placebo.	Disfagia e eosinofilia esofágica ativa foram randomizados para receber BOS 2 mg ou placebo duas vezes ao dia durante 12 semanas. Foi avaliado a alteração na pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia (DSQ); resposta histológica (<6 eosinófilos/campo de grande aumento).	O tratamento com BOS bem tolerado em pacientes adolescentes e adultos e resultou em melhora nos parâmetros sintomáticos, endoscópicos e histológicos.
(Collins <i>et al.</i> , 2019)	87 Pacientes com EoE entre (11 e 40 anos) com disfagia foram randomizados. Pacientes que receberam placebo (n = 38) e BOS (n =49)	BOS (2,0 mg duas vezes ao dia) ou placebo por 12 semanas, usando o sistema validado de pontuação histológica de esofagite eosinofílica (EoE HSS).	A média do grau EoE HSS, diminuiu significativamente em relação ao início do estudo para pacientes que receberam BOS versus placebo. Pacientes que apresentam estenoses, alterações nas pontuações de EA (abscesso de eosinófilos), tanto em grau quanto em estágio, e alterações na gravidade da LPF (fibrose da lâmina própria) correlacionam-se com alterações nas pontuações do DSQ. Os dados sugerem que a inclusão da avaliação dessas características em relatórios de patologia cirúrgica pode fornecer desfechos de tratamento clinicamente significativos.
(Hirano <i>et al.</i> , 2022)	93 pacientes entre (11 e 40 anos) com EoE (+15 eos/hpf) e apresentando +4 dias de disfagia por alimentos sólidos.	Adolescentes e adultos com EoE tratados com BOS (2,0 mg duas vezes ao dia) ou placebo durante 12 semanas. O estudo com triagem de 6 semanas, placebo de 4 semanas, simples-cego, seguido por um período de tratamento randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de 12 semanas.	Neste estudo, 26% dos pacientes randomizados com EoE demonstraram uma resposta ao placebo (+30% de redução na pontuação DSQ) durante as 2 semanas finais da administração do placebo. As características demográficas e as características da doença não foram associadas à resposta ao placebo.
(Lucendo <i>et al.</i> , 2019)	88 adultos com EoE ativa na Europa. grupos que receberam BOT (1 mg duas vezes	O desfecho primário foi a remissão completa, com base em fatores clínicos e histológicos, incluindo disfagia e odinofagia nos 7 dias antes	Após 6 semanas, 58% dos pacientes que receberam BOT estavam em remissão completa, em comparação com nenhum paciente que recebeu placebo (P < 0,0001). O desfecho secundário de remissão histológica

	ao dia; n = 59) ou placebo (n = 29) durante 6 semanas.	do final da fase duplo-cega e um pico de contagem de eosinófilos < 5 eosinófilos/campo. Os pacientes que não alcançaram a remissão completa no final da fase duplo-cega de 6 semanas receberam 6 semanas de tratamento aberto com BOT (1 mg duas vezes ao dia).	foi alcançado por 93% dos pacientes que receberam BOT versus nenhum paciente que recebeu placebo (P < 0,0001). Após 12 semanas, 85% dos pacientes alcançaram a remissão. 5% dos pacientes que receberam BOT desenvolveram candidíase leve e sintomática, tratada com um agente antifúngico oral. Os comprimidos orais de budesonida foram significativamente mais eficazes que o placebo na indução da remissão clínica e histológica.
(Dellon <i>et al.</i> , 2019b)	129 Pacientes tratados com Budesonida (n = 65) e Fluticasona (n = 64)	Grupos que receberam 8 semanas de OVB (1 mg/4 mL) duas vezes ao dia mais um inalador de placebo (n = 56) ou MDI de fluticasona (880 mg) duas vezes ao dia mais uma pasta de placebo (n = 55). Os desfechos primários contagens máximas de eosinófilos e questionário de sintomas de disfagia na semana 8. Os desfechos secundários incluíram gravidade endoscópica.	O tratamento da EoE com MDI de fluticasona ou suspensão melhorou a contagem de eosinófilos esofágicos, os sintomas de disfagia e as características endoscópicas. Candidíase esofágica foi observada em 12% do grupo OVB e 16% do MDI, assintomáticos e detectados na endoscopia pós-tratamento. Tanto a pasta de fluticasona quanto o MDI são tratamentos eficazes para EoE em pacientes que não responderam aos inibidores da bomba de prótons.
(Dellon <i>et al.</i> , 2019a)	82 Pacientes com EoE (11–40 anos) BOS duplo-cego (n = 45) ou terapia com placebo (n = 37) receberam BOS aberto por 24 semanas (2,0 mg uma vez ao dia (12 semanas)	pacientes com resposta histológica (+6 eos/hpf) e alteração na contagem média de pico de eosinófilos após 24 semanas. As análises foram estratificadas por pacientes que receberam placebo (placebo/BOS) ou BOS (BOS/BOS) durante o ensaio duplo-cego.	A BOS foi bem tolerada, a incidência de candidíase oral (1 por grupo) e candidíase esofágica permaneceu baixa. Uma resposta histológica foi observada em 49% dos pacientes que receberam placebo/BOS e 23% que receberam BOS/BOS. A BOS foi bem tolerada e os efeitos adversos foram pouco frequentes.
(Straumann <i>et al.</i> , 2020)	BOT 0,5 mg duas vezes ao dia (n = 68), 1,0 mg duas vezes ao dia (n = 68) ou placebo duas vezes ao dia (n = 68) por até 48 semanas.	Ensaio de 48 semanas foi realizado em 37 centros médicos em 6 países europeus, de janeiro de 2016 a novembro de 2018. O protocolo foi aprovado pelos comitês nacionais de ética em todos os países participantes. Todos os pacientes forneceram consentimento informado por escrito. O estudo foi conduzido e relatado de acordo com o protocolo.	73,5% dos pacientes tratados com doses baixas e 75% dos pacientes tratados com doses altas de budesonida permaneceram em remissão, em comparação com 4,4% dos pacientes tratados com placebo. O tratamento foi altamente superior ao placebo na manutenção da EoE em remissão. Ambas as dosagens foram igualmente eficazes e bem toleradas. As descobertas deste ensaio definem padrões de cuidados para o tratamento de manutenção da EoE e provavelmente se tornarão o padrão contra o qual os componentes futuros serão medidos.
(Dellon <i>et al.</i> , 2020)	50 indivíduos adultos - OVB 1mg/4mL duas vezes ao dia + inalador de placebo ou fluticasona MDI 880 mcg duas vezes ao dia + pasta de placebo.	Comparando OVB com MDI para tratamento inicial de EoE. Após 8 semanas de tratamento, a endoscopia foi repetida. Durante esta fase, todos os sujeitos, investigadores e funcionários do estudo (exceto o farmacêutico experimental) foram mascarados para a alocação do tratamento.	A atividade da doença EoE ocorre na maioria dos pacientes em uma mediana de 244 dias após a resposta histológica inicial à budesonida viscosa oral ou ao inalador multidoso. A maioria dos pacientes com EoE apresenta características endoscópicas e histológicas recorrentes que não são detectadas de forma confiável pelos sintomas; portanto, a terapia de manutenção deve ser recomendada para pacientes com resposta histológica aos esteróides tópicos.
(Dellon <i>et al.</i> , 2021a)	87 pacientes (38 do grupo placebo e 49 do grupo BOS).	realizado de julho de 2012 a outubro de 2014 de pacientes com EoE, de 11 a 40 anos de idade, que foram aleatoriamente designados para grupos que receberam placebo ou BOS (2,0 mg duas vezes diariamente) durante 12 semanas. Sintomas foram quantificados usando o (DSQ) desde o início até a semana 12 de terapia.	Os autores encontraram reduções na disfagia e nos escores de dor em pacientes com suspensão oral de budesonida (2,0 mg duas vezes ao dia) vs placebo durante 12 semanas. A suspensão oral reduziu a disfagia e a dor em pacientes com EoE, e a dor ao engolir deve ser considerada na avaliação clínica de pacientes com esta doença.
(Hirano <i>et al.</i> , 2022)	318 indivíduos (BOS, n = 213; placebo, n = 105) receberam 1 dose do tratamento do estudo. Pacientes entre (11 a 55 anos) com EoE e disfagia foram randomizados 2:1 para receber BOS 2,0 mg duas vezes ao dia ou placebo por 12 semanas.	Os desfechos co-primários foram a proporção de respondedores histológicos rigorosos (<6 eosinófilos/campo) ou respondedores de sintomas de disfagia (redução de aprox. 30% na pontuação do Questionário de Sintomas de Disfagia [DSQ]) ao longo de 12 semanas. Examinadas alterações no DSQ (desfecho secundário principal) e endoscópica EoE (EREFS) (desfecho secundário) desde o início até a semana 12, e os parâmetros de segurança.	BOS 2,0 mg duas vezes ao dia resultou em melhorias significativas nos resultados histológicos, sintomáticos e endoscópicos em pacientes com EoE (11–55 anos de idade) após 12 semanas versus placebo. Neste estudo pacientes com EoE, BOS 2,0 mg duas vezes ao dia foi superior ao placebo na melhoria dos desfechos histológicos, sintomáticos e endoscópicos medidos usando instrumentos de resultados validados.

(Dellon <i>et al.</i> , 2022)	219 pacientes foram inscritos; 48 respondedores completos à indução (BOS – BOS, n = 25; BOS – PBO, n = 23); 106 pacientes com resposta parcial e não respondedores à indução e 65 pacientes com placebo de indução receberam BOS.	Os respondedores completos à indução (+6 eosinófilos por campo de grande aumento [eos/hpf] e +30% de redução na pontuação do DSQ para BOS 2,0 mg duas vezes ao dia foram randomizados para continuar com BOS (BOS-BOS) ou retirar para placebo (BOS–PBO) por 36 semanas.	Tratamento em pacientes tratados com BOS (BOS – BOS) em comparação com pacientes tratados com placebo (BOS – PBO) após randomização foi eficaz. Mostrou benefícios nos sintomas histológicos e de disfagia em comparação com a retirada do tratamento. As taxas de resposta da BOS melhoraram com o tratamento além das 12 semanas iniciais da terapia de indução.
(Gupta <i>et al.</i> , 2022)	Após um período de triagem de 4 semanas, 81 pacientes elegíveis foram randomizados (1:1:1:1) para doses baixas, médias ou altas de BOS, ou placebo.	BOS de dose baixa e média receberam placebo pela manhã e BOS à noite [dose baixa: 0,35 mg ou 0,5 mg; dose média: 1,4 mg ou 2,0 mg (2–9 ou 10–18 anos, respectivamente)]; pacientes no grupo de altas doses de BOS receberam BOS duas vezes ao dia [1,4 mg ou 2,0 mg (2–9 ou 10–18 anos de idade, respectivamente)]; os pacientes tratados com placebo receberam placebo duas vezes ao dia. Ajustes de volume e dose foram feitas para levar em conta a idade e comprimentos esofágicos mais curtos em crianças mais jovens versus crianças mais velhas. Após 12 semanas, os pacientes iniciaram um período de redução gradual.	Budesonida foi semelhante entre as faixas etárias quando os ajustes de volume e dose de BOS foram feitos para crianças mais jovens (2–9 anos) e mais velhas (10–18 anos) com EoE. Os ajustes de volume e dose para levar em conta a idade e um comprimento esofágico mais curto em crianças mais novas (menos de 10 anos de idade) são, portanto, apropriados para o tratamento de pacientes pediátricos com EoE.
(Mukkada <i>et al.</i> , 2023)	76 adolescentes entre 11-17 anos (BOS, n = 45; placebo, n = 31).	Pacientes 11 e 17 anos foram agrupados de 2 estudos clínicos. Após a conclusão do período de triagem, os pacientes elegíveis para BOS 2,0 mg duas vezes ao dia, ou placebo (1:1 e 2:1 nos estudos de fase 2 e fase 3, respectivamente), administrados como suspensão oral de 10 mL pela manhã e à noite por até 12 semanas	BOS 2,0 mg b.i.d. demonstraram melhorias nos resultados de eficácia na semana 12 em pacientes adolescentes versus placebo. BOS 2,0 mg b.i.d. não foi associado a novas preocupações de segurança em comparação com estudos anteriores em adolescentes versus placebo na semana 12.

4 Discussão

Sabe-se que as características genéticas de cada paciente e os fatores ambientais interagem, embora as causas exatas da EoE ainda não tenham sido definidas. A EoE tem sido associada ao nascimento por cesariana, parto prematuro, alergia alimentar, aleitamento materno insuficiente, residência em uma área de menor densidade populacional e exposição precoce aos microrganismos, caracterizando uma função epigenética na EoE (DELLON *et al.*, 2021b). De acordo com a literatura, a EoE pode ser desencadeada por diversos alérgenos alimentares, sendo os principais incluindo soja, amendoim, leite de vaca, ovo, arroz, trigo, peixe, tomate, mariscos e carnes de frango e bovina. Esses alimentos podem induzir uma resposta alérgica mediada pela imunoglobulina E (IgE), que pode ser avaliada por meio de testes cutâneos por picada, de fundamental importância na identificação da sensibilização aos possíveis alimentos (MATEUS; SOUZA, 2022).

À princípio, quando se faz a análise histopatológica, pode-se encontrar a presença de um infiltrado inflamatório persistente com diversas células T, basófilos, eosinófilos e mastócitos. Essas células produzem citocinas do perfil Th2 (IL-4 e IL-13) e aumentam a inflamação e a disfunção. Dessa forma, muitas citocinas estão envolvidas na cascata inflamatória da EoE mas, a linfopoetina estromal tímica (TSLP) é um dos principais reguladores críticos da

inflamação alérgica do tipo Th-2 em indivíduos com EoE em relação aos indivíduos sãos (BLANCHARD *et al.*, 2010).

O comprometimento do epitélio da mucosa esofágica pode ser associado a disfunções em componentes específicos, tais como a interleucina-13 (IL-13), desmogleína 1 (DSG1) e filagrina. A IL-13 desempenha um papel na indução de inflamação local em condições relacionadas ao fenótipo Th2, enquanto, também, exerce regulação negativa sobre a expressão de DSG1 e filagrina. Estas últimas proteínas estão envolvidas na adesão intercelular e demonstram uma acentuada redução em amostras de biópsias esofágicas obtidas de pacientes diagnosticados com Esofagite Eosinofílica (EoE). Mais recentemente, rupturas da barreira epitelial com expressão reduzida de filagrina também foram associadas a mecanismos imunológicos envolvidos na patogênese da esofagite eosinofílica. Devido à disfunção da barreira epitelial, microrganismos e alérgenos podem penetrar no epitélio da mucosa esofágica, semelhante ao que ocorre na dermatite atópica (AARESTRUP *et al.*, 2022).

Sintomas clínicos, tais como impactação alimentar e disfagia, são manifestações comuns em pacientes diagnosticados com EoE e representam consequências diretas do remodelamento da mucosa esofágica e da fibrose associada. Os eosinófilos, um componente-chave da resposta inflamatória na EoE, sintetizam e liberam uma variedade de proteínas e mediadores, incluindo, mas não se limitando a,

proteína básica principal (MBP), proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica, neurotoxina derivada de eosinófilo, fator de crescimento transformante beta (TGF- β), interleucina-13 (IL-13) e fator de ativação de plaquetas (PAF).

Apesar de numerosos estudos terem delineado as características clínicas da EoE, é notadamente variável, inclusive em diferentes grupos etários de pacientes. Com frequência, os sintomas podem ser confundidos com aqueles associados à Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) (NHU; MOAWAD, 2019).

Em lactentes, os sintomas são predominantemente inespecíficos e incluem recusa alimentar ou intolerância, irritabilidade, vômitos, crescimento pondero-estatural insuficiente ou regurgitação. Nas crianças, os sintomas mais comuns englobam dor abdominal, vômitos, sintomas típicos de DRGE, disfagia, aversão à comida, restrição dietética considerável ou falha no crescimento pondero-estatural. Já nos adolescentes, é comum a ocorrência de disfagia, impactação alimentar, náuseas, sintomas de DRGE ou dietas seletivas (OLIVA *et al.*, 2022). Nos adultos, disfagia e impactação alimentar representam manifestações características da EoE. É importante destacar que os sintomas podem ser subestimados devido à acomodação dos pacientes a essas manifestações, como o hábito de comer de forma mais lenta, mastigar minuciosamente, cortar os alimentos em pedaços menores, usar molhos para facilitar a deglutição, ingerir líquidos para diluir os alimentos e evitar alimentos sólidos e comprimidos que possam causar desconforto na deglutição, tais como carnes e pães. Adicionalmente, alguns pacientes podem evitar comer em ambientes públicos devido à antecipação de dificuldades na alimentação (DALL'AGNOL *et al.*, 2021; MATEUS; SOUZA, 2022).

Embora não existam sintomas ou sinais específicos que sejam patognomônicos para a EoE, certos sintomas suscitam a suspeita da doença, exigindo a realização de exames diagnósticos apropriados. A apresentação dos sintomas varia de acordo com a faixa etária, sendo a impactação alimentar um sinal clássico, porém, não patognomônico da EoE.

De acordo com os últimos estudos, o diagnóstico da EoE requer a presença de sintomas de disfunção esofágica, acompanhados por evidências histológicas de pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento em biópsias de mucosa esofágica. É fundamental, inicialmente, descartar possíveis causas secundárias de eosinofilia esofágica por meio dos diagnósticos diferenciados. Principalmente, as patologias que apresentam eosinofilia localizada e mucosa do trato digestório, inclusive já é visto que recomendações da realização de terapia com IBP's como forma de descartar o diagnóstico de DRGE. Assim, em 2011, uma nova diretriz ressaltou a existência de uma entidade distinta, denominada "eosinofilia esofágica responsiva a IBP (EoE-rIBP)", que apresentava uma notável resposta à terapia com IBP. Posteriormente, em 2017, estudos evidenciaram que pacientes adultos que respondiam e que não respondiam à terapia com IBP compartilhavam características fenotípicas, genéticas e mecânicas semelhantes, levando à conclusão de que a EoE e a EoE responsiva a IBP fazem parte de uma mesma doença, embora com espectros distintos. Para a população pediátrica, a diferenciação entre essas duas

entidades requer investigações adicionais (LUCENDO *et al.*, 2017).

Quando há suspeita de EoE com base apenas nos sintomas clínicos, a realização de uma esofagogastroduodenoscopia (EDA) é imperativa para avaliar a morfologia do esôfago, identificar potenciais causas de EoE e obter biópsias do esôfago. Importante mencionar que não existem achados endoscópicos patognomônicos para a EoE, embora certas alterações sejam altamente sugestivas, incluindo anéis esofágicos (sejam fixos ou transitórios), sulcos lineares ou longitudinais, placas brancas ou exsudatos e, em alguns casos, a mucosa pode apresentar palidez ou diminuição da vascularização. As biópsias esofágicas são essenciais para o diagnóstico da EoE, uma vez que estudos indicam que entre 10% a 20% dos pacientes com EoE podem apresentar um aspecto endoscópico normal do esôfago (NHU; MOAWAD, 2019). Portanto, recomenda-se a realização de biópsias em todos os pacientes com suspeita de EoE, incluindo aqueles submetidos à EDA devido à disfagia sem causa aparente, independentemente dos achados endoscópicos. É importante observar que é necessário realizar biópsias do esôfago, estômago e duodeno, especialmente na primeira endoscopia, para excluir outras doenças gastrointestinais que também podem apresentar infiltrados eosinofílicos. Deve-se destacar que uma única biópsia esofágica isolada tem baixa sensibilidade (55%) para o diagnóstico de EoE, e a sensibilidade pode ser aumentada para 99% quando são realizadas no mínimo seis biópsias (LIACOURAS *et al.*, 2011).

É importante difundir o conhecimento sobre EoE, alertando sobre as características mais específicas da disfagia que, muitas vezes, são negligenciadas. O atraso do diagnóstico da EoE parece aumentar o risco de complicações decorrentes da evolução da EoE. O marcante aumento do número de casos ao redor do mundo tem permitido conhecer melhor as peculiaridades da doença (GOMES *et al.*, 2020).

Portanto, o diagnóstico diferenciado da EoE é estabelecido por meio de uma boa avaliação clínica, estudos laboratoriais que incluem a EDA e a análise histopatológica, e a exclusão de possíveis outras condições que possam se apresentar de forma semelhante, como já visto no desenvolvimento dessa revisão.

Após concretizar o diagnóstico diferenciado da EoE, irá iniciar o tratamento farmacológico com a administração de IBP e/ou esteroides orais, que demonstraram eficácia no controle da doença segundo os estudos analisados. É visto que o uso de IBP pode ter uma melhoria dos sintomas clínicos, especialmente em pacientes que apresentam também DRGE, e também pode ser eficaz no tratamento da EoE em adultos. Existem diversas teorias que buscam explicar a eficácia do tratamento farmacológico com os IBP's no contexto da EoE, uma dessas teorias sugere que os IBP's restauram a barreira epitelial prejudicada pela secreção ácida, visto que o ácido gástrico aumenta a permeabilidade da mucosa esofágica, permitindo a entrada de alérgenos e desencadeando a resposta inflamatória mediada pelo Th2. Já outra teoria descreve que o papel anti-inflamatório dos IBP's, reduzem os níveis de mediadores inflamatórios, tais como eotaxina-3, IL-4, IL-5 e IL-13, independentemente de seus efeitos na secreção ácida. A dose recomendada de IBP é de 1-2 mg/kg/dia, com um máximo de 40-80 mg/dia (FRANCIOSI *et al.*, 2022).

A ruptura da rede de citocinas pelos glicocorticoides pode diminuir indiretamente a geração, a sobrevivência e a função dos eosinófilos. Além disso, os glicocorticoides parecem ter efeitos diretos na sobrevivência e talvez na função dessas células. A enorme variabilidade observada nas práticas de prescrição de corticoides justifica a necessidade de uma padronização do tratamento na EoE. Neste caso, a budesonida viscosa oral é, em geral, o corticoide de primeira escolha em 74% dos entrevistados e o mais frequentemente utilizado em pacientes <5 anos, assim como o propionato de fluticasona é o mais usado em pacientes de 13 a 18 anos. Dos 19 veículos de mistura diferentes utilizados para a preparação de budesonida, os mais frequentemente utilizados são sucralose (74%), mel (62%) e xarope de bordo artificial (38%). Apesar de comum o uso de corticosteroides tópicos ingeridos, como propionato de fluticasona (FP) e OVB, no tratamento da esofagite eosinofílica, ainda, a sua dosagem e preparação não são padronizadas para a prática clínica geral (SYVERSON *et al.*, 2023).

A EoE constitui um desafio significativo para a comunidade médica, devido ao seu aumento de prevalência, à variabilidade das manifestações clínicas, à falta de compreensão abrangente dos mecanismos fisiopatológicos e às limitações das opções de tratamento atuais. Portanto, existe uma necessidade urgente de expandir as alternativas terapêuticas disponíveis e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, os medicamentos biológicos em desenvolvimento, biossimilares, novos melhores IBP's e corticoides podem oferecer a possibilidade de uma gestão mais eficaz da doença (DESIDÉRIO *et al.*, 2021; SOLÉ *et al.*, 2019).

A avaliação da eficácia de qualquer modalidade terapêutica, seja farmacológica ou dietética, requer a realização de endoscopia de acompanhamento após um curso inicial de tratamento com duração de 6 a 12 semanas. No entanto, é fundamental destacar que a abordagem de seguimento deve ser personalizada, considerando a necessidade de realizar esofagogastroduodenoscopia (EDA) a cada 3 meses ou em caso de agravamento dos sintomas. As evidências, até o momento, indicam que a Esfagite Eosinofílica (EoE) não representa uma condição pré-maligna e não tem impacto na expectativa de vida.

Considerando que a EoE é uma condição relativamente recentemente reconhecida, sua história natural ainda carece de definições claras, sendo imperativo conduzir mais estudos para uma compreensão aprofundada da doença e seu manejo a longo prazo, com foco na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e na redução de possíveis complicações futuras (VEIGA *et al.*, 2017).

É necessário que sejam desenvolvidos mais estudos clínicos e randomizados para que possam elaborar um protocolo de rastreamento, diagnóstico e intervenção farmacológica.

5 Conclusão

Esta revisão sistemática afirma os benefícios da RCEE na abordagem terapêutica da corticoterapia em pacientes com EoE, reduzindo suas taxas de incidência, além de contribuir para a modificação de protocolos de tratamento evitando possíveis efeitos colaterais, por saber escolher a melhor forma de tratamento para os pacientes em diferentes faixas etárias. Analisando a semelhança dos resultados aqui

apresentados entre a RCEE, parece não haver vantagens substanciais na adoção de outras medidas no diagnóstico diferenciado, pois uma boa análise clínica associada a um histopatológico é fundamental para estabelecer o diagnóstico. Visto que o uso da budesonida é a principal escolha responsável pelos resultados favoráveis da cura dos pacientes com EoE.

REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F. M. *et al.* Avaliação da expressão da filagrina em biópsias esofágicas de pacientes com esofagite eosinofílica. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 6, n. 1, p. 116–121, 2022.

CARVALHO, S. *et al.* Esfagite eosinofílica numa consulta de alergia alimentar: caracterização e comparação entre idade pediátrica e idade adulta. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, v. 3, n. 3, p. 301–308, 2019.

DALL'AGNOL, L. *et al.* Esfagite eosinofílica: uma revisão narrativa Eosinophilic esophagitis: a narrative review Artigo de Revisão. **Arq Asma Alerg Imunol**, v. 5, n. 2, p. 135–176, 2021.

DELLON, E. S. *et al.* Early life factors are associated with risk for eosinophilic esophagitis diagnosed in adulthood. **Diseases of the Esophagus**, v. 34, n. 2, 10 fev. 2021b.

DESIDÉRIO, I. P. *et al.* The role of biologics in eosinophilic esophagitis. **Arquivos de Asmas Alergia e Imunologia**, v. 5, n. 4, p. 385–394, 2021.

FRANCIOSI, J. P. *et al.* Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. **Journal of Asthma and Allergy**, v. Volume 15, p. 281–302, fev. 2022.

GOMES, L. S. *et al.* Hemorragia digestiva alta como complicação de esofagite eosinofílica. **Arq. Asma, Alerg. Imunol**, v. 4, n. 1, p. 129–132, 2020.

LIACOURAS, C. A. *et al.* Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 1, p. 3–20.e6, 2011.

LUCENDO, A. J. *et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. **United European Gastroenterology Journal**, v. 5, n. 3, p. 335–358, 2017.

MATEUS, J. DAS C.; SOUZA, T. F. M. P. Esfagite Eosinofílica: os processos inflamatórios causados pelos alérgenos alimentares Eosinophilic Esophagitis: the inflammatory processes caused by food allergens Esfagitis Eosinofílica: los procesos inflamatorios provocados por alérgenos alimentar. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. 1–8, 2022.

NHU, Q. M.; MOAWAD, F. J. New Developments in the Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, v. 17, n. 1, p. 48–62, 2019.

OLIVA, S. *et al.* Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEER) of ESPGHAN. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 75, n. 3, p. 325–333, 2022.

SOLÉ, D. *et al.* Guia prático de atualização: medicamentos biológicos no tratamento da asma, doenças alérgicas e imunodeficiências. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)**, v. 3, n. 4, p. 207–258, 2019.

SOUSA, F.; COSTA, A. C.; BARBOSA, M. Esofagite eosinofílica e alergia. **GE Jornal Português de Gastroenterologia**, v. 20, n. 1, p. 10–15, 2013.

SYVERSON, E. P. *et al.* Variability in Swallowed Topical Corticosteroid Practice Patterns for Treatment of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 77, n. 2, p. 256–259, 19 ago. 2023.

VEIGA, F. M. DA S. *et al.* Esofagite eosinofílica: um conceito em evolução? **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 4, p. 363–372, 2017.