

ARTIGO ORIGINAL

EFEITOS DA BETAMETASONA COMBINADA COM INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTON NA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA**EFFECTS OF BETAMETHASONE COMBINED WITH PROTON PUMP INHIBITOR ON EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS**

Gustavo Barbosa David¹
Franciani Rodrigues da Rocha¹
Cristina Bichels Hebeda¹
Augusto Fey¹

DOI: <https://doi.org/10.63845/qzrac627>

RESUMO

Contexto: A esofagite eosinofílica (EoE) é uma condição inflamatória crônica que exige melhores estratégias de tratamento. A EoE é caracterizada pela infiltração de eosinófilos na mucosa esofágica, levando a sintomas de um esôfago disfuncional. **Objetivo:** Avaliar o uso de betametasona de depósito associada a um inibidor da bomba de próton (IBP) na população adulta diagnosticada com esofagite eosinofílica. **Métodos:** Este estudo de coorte foi realizado em uma clínica em Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil, onde avaliamos a eficácia da betametasona de depósito combinada com IBPs no tratamento da EoE. O estudo incluiu pacientes com mais de 18 anos que realizaram endoscopia digestiva alta (EDA) e apresentaram mais de 15 eosinófilos por campo de alta potência. Os pacientes receberam tratamento de quatro semanas com betametasona dipropionato (5mg/mL) e betametasona fosfato dissódico (2mg/mL) combinado com IBPs. As respostas clínica, endoscópica e histológica foram avaliadas após o tratamento. **Resultados:** Quarenta e seis pacientes foram avaliados neste estudo. Aproximadamente 91,3% dos pacientes estavam assintomáticos após o tratamento e 95,7% alcançaram remissão histológica (≤ 6 eos/cga). A média de eosinófilos antes do tratamento era de $30,83 \pm 16,34$, enquanto após o tratamento era de $0,67 \pm 2,82$ ($p < 0,01$). Melhorias endoscópicas foram observadas em 87% dos pacientes. O tratamento foi bem tolerado, sem efeitos colaterais relatados. **Conclusão:** Este estudo demonstra que a betametasona de depósito combinada com IBPs é uma opção de tratamento segura, eficaz e econômica para a EoE, oferecendo melhorias clínicas, histológicas e endoscópicas substanciais.

Descritores: Esofagite; Corticosteroides; Eosinófilos.

ABSTRACT

Context : Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory condition demanding better treatment strategies. EoE is characterized by the infiltration of eosinophils into the esophageal mucosa, leading to symptoms of a dysfunctional esophagus. **Objective :** To evaluate the use of depot

¹ Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI

betamethasone associated with a proton pump inhibitor (PPI) in the adult population diagnosed with eosinophilic esophagitis. **Methods:** This cohort study was conducted in a clinic in Rio do Sul, Santa Catarina, Brazil, where we assessed the efficacy of depot betamethasone combined with PPIs in treating EoE. The study included patients over 18 years old who underwent upper gastrointestinal endoscopy (EGD) and contained over 15 eosinophils per high-power field. Patients received a four-week treatment with betamethasone dipropionate (5mg/mL) and betamethasone disodium phosphate (2mg/mL) combined with PPIs. Clinical, endoscopic, and histological responses were evaluated post-treatment. **Results:** This study included 46 patients. Approximately 91.3% of the patients were asymptomatic after the treatment and 95.7% achieved histological remission (≤ 6 eos/hpf). The mean eosinophil count before treatment was 30.83 ± 16.34 , while after treatment it was 0.67 ± 2.82 ($p < 0.01$). Endoscopic improvement was observed in 87% of patients. The treatment was well-tolerated, with no side effects reported. **Conclusion:** This study demonstrates that depot betamethasone combined with PPIs is a safe, effective and economic treatment option for EoE, offering substantial clinical, histological, and endoscopic improvements.

Keywords: Esophagitis; Corticosteroids; Eosinophils.

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma condição crônica mediada por imunidade que afeta a mucosa esofágica, levando a sintomas como disfagia, impacto alimentar e epigastralgia¹. Ela é mais comum em homens (3:1) na faixa etária de 30 a 40 anos, particularmente entre os caucasianos e em países em desenvolvimento². No Brasil, também prevalece em adultos (10 a 50/100.000), com cerca de 7,7 novos casos por ano/100.000, enquanto na infância a incidência anual é estimada em 6,6 novos casos/100.000 crianças³. Recentemente, a EoE tem ganhado destaque devido ao seu aumento exponencial na incidência, que se mostrou significativo mesmo após a exclusão de causas como maior conscientização e o consequente aumento nas endoscopias e biópsias⁴. Esse fenômeno também foi observado em outras doenças atópicas^{4,5}. O diagnóstico é feito a partir de pacientes com manifestações clínicas sugestivas de esofagite associadas à presença de pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento (eos/cga) na análise histológica^{1,2,3,4}.

Apesar de ser a segunda principal causa de esofagite crônica⁶, o tratamento da EoE ainda não é eficaz, enfrentando várias dificuldades para alcançar uma resposta clínica rápida e permanente. As opções de tratamento atuais incluem modificações dietéticas, inibidores da bomba de próton (IBPs), corticosteroides tópicos e, mais recentemente, medicamentos biológicos⁴. No entanto, essas abordagens podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis⁴.

As diretrizes atuais desaconselham o uso de corticosteroides sistêmicos no tratamento da EoE devido ao aumento do risco de efeitos colaterais em comparação com as formas tópicas^{7,8,9}. No entanto, os corticosteroides sistêmicos administrados por via intramuscular podem ter menos efeitos colaterais e um impacto menor na supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal do que a administração oral¹⁰.

Além disso, recentemente, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou um medicamento biológico que inibe a IL-4, para o tratamento da EoE. No entanto, sua eficácia apresenta resultados inferiores a outras alternativas disponíveis¹¹.

Portanto, com base na eficácia reduzida e nos efeitos adversos relatados pela terapia atual usada no tratamento da EoE, o presente estudo avaliou uma nova abordagem terapêutica para pacientes com EoE. Foi proposta uma terapia combinada utilizando dois tratamentos existentes, IBPs e betametasona de depósito. Demonstra-se que essa modalidade fornece uma opção eficaz e bem tolerada para esses pacientes.

METODOLOGIA

Este é um estudo observacional, retrospectivo e analítico com um desenho epidemiológico de coorte única. O procedimento de coleta de dados foi iniciado após a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário de Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI (nº 6.469.861).

O estudo foi realizado em uma clínica localizada na cidade de Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil. Foram incluídos os prontuários médicos de pacientes de ambos os sexos com mais de 18 anos que realizaram endoscopia digestiva alta (EDA) por suspeita clínica de EoE entre setembro de 2011 e dezembro de 2023. Os critérios de inclusão também consideraram a análise histológica com contagem de eosinófilos maior que 15 eosinófilos por campo de alta potência (400x) e tratamento com solução de betametasona de depósito associada ao IBP. Os pacientes foram excluídos se: (1) não retornaram à clínica para acompanhamento após o tratamento; (2) não aderiram ao tratamento completo; (3) estavam em dieta específica para o tratamento de esofagite eosinofílica no momento da consulta; (4) receberam tratamento com outro método nas últimas 4 semanas.

Não foi realizado um cálculo do tamanho da amostra, pois este foi um estudo censitário, no qual todos os prontuários dos pacientes entre setembro de 2011 e dezembro de 2023 que atendiam aos critérios de inclusão foram analisados. O instrumento de coleta de dados utilizado na análise dos prontuários médicos foi organizado em cinco blocos principais, conforme descrito abaixo: Bloco I: Perfil epidemiológico (idade, sexo e raça); Bloco II: Condição clínica pré-tratamento (sintomas, comorbidades associadas e hábitos de vida); Bloco III: Exames pré-tratamento (endoscópicos e histopatológicos); Bloco IV: Medicamento inibidor da secreção ácida escolhido (pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, dexlansoprazol ou vonoprazano); Bloco V: Resposta clínica, endoscópica e histológica ao tratamento.

O diagnóstico de EoE foi estabelecido em pacientes com manifestações clínicas sugestivas que realizaram EGD e apresentaram pelo menos 15 eosinófilos por campo de alta potência. Foram coletadas duas amostras de biópsia de cada paciente, retiradas de locais com lesões sugestivas de esofagite eosinofílica. A classificação endoscópica utilizada neste estudo foi LESE (lesão sugestiva de esofagite eosinofílica), criada em 2016. Um resumo dessa classificação é o seguinte: LESE 0: Ausência de lesões endoscópicas, mas com sinais clínicos compatíveis; LESE 1: Estriações longitudinais e/ou

circunferenciais, com ou sem sinais clínicos referidos; LESE 2: Lesão esofágica com áreas brancas em aglomerados ou placas, com ou sem sinais clínicos referidos; LESE 3: Lesões esofágicas complexas, esofagite eosinofílica suspeita com estenose, pólipos ou úlceras^{12,13}.

Os pacientes diagnosticados com EoE foram tratados com uma dose única de suspensão injetável de betametasona dipropionato (5mg/mL) + betametasona fosfato dissódico (2mg/mL), associada a um IBP por 4 semanas. Os IBPs utilizados foram pantoprazol 80mg, esomeprazol 80mg, rabeprazol 40mg, dexlansoprazol 60mg ou vonoprazano 40mg. Após 4 semanas de tratamento, os pacientes foram submetidos novamente à avaliação clínica, endoscópica e histológica.

Um laboratório de patologia realizou a análise das lâminas contendo o fragmento esofágico. A análise foi realizada sob um microscópio óptico com ampliação de 400x.

Os dados desta pesquisa foram organizados e analisados utilizando o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 26.0). Na análise descritiva, os dados foram expressos como números absolutos (n) e porcentagens (%).

RESULTADOS

Perfil dos pacientes estudados

Foram avaliados oitenta prontuários médicos de pacientes, compostos por ambos os sexos, que realizaram endoscopia digestiva alta (EDA) devido à suspeita de esofagite eosinofílica. Trinta e quatro prontuários foram excluídos do estudo: 13 tinham informações incompletas, 8 apresentaram menos de 15 eosinófilos por campo de grande aumento (eos/cga), 7 não completaram o tratamento completo com betametasona ou o fizeram incorretamente, e 6 não compareceram à consulta de acompanhamento após o tratamento. Portanto, a amostra final deste estudo incluiu 46 pacientes com idade média de 37,5 anos. Dos pacientes analisados, a maioria era do sexo masculino, e todos eram caucasianos (Tabela 1).

Das doenças que afetam o trato gastrointestinal (GI), foi observada uma maior prevalência de hérnia de hiato (21,7%) entre os pacientes, seguida pela infecção por *H. pylori* (15,2%) (Tabela 2). Outras doenças gastrointestinais presentes incluíram gastrite antral (6,5%), pólipos gástricos (4,3%) e hemorroidas (4,3%).

Condições atópicas foram investigadas devido aos seus mecanismos patofisiológicos semelhantes aos da EoE. A condição atópica mais comum identificada foi rinite (43,5%), seguida por asma (28,3%) e dermatite (4,3%; Figura 1). Alguns pacientes apresentaram múltiplas condições atópicas simultaneamente. Oito pacientes tinham asma e rinite (17,4%), um paciente tinha asma e dermatite atópica (2,2%) e um paciente tinha asma, rinite e dermatite (2,2%). Alergias alimentares foram observadas em 6,5% dos pacientes (Tabela 2), enquanto 47,8% negaram qualquer tipo de atopia (dados não mostrados). A duração dos sintomas desde o início foi de 21,6±25,9 meses (dados não mostrados).

Nenhum paciente tinha histórico familiar de EoE. Os principais medicamentos em uso contínuo pela população avaliada incluíam anti-hipertensivos (6,5%) e antidepressivos (6,5%; Figura 2).

As manifestações clínicas relatadas pelos pacientes foram impacto alimentar (67,4%), azia (50,0%) e dor no peito (41,3%). Nenhum paciente estava assintomático na primeira consulta (Figura 2).

Ao longo do estudo, foram utilizados diversos IBPs, sendo os principais rabeprazol (47,8%), esomeprazol (28,3%) e dexlansoprazol (15,2%) (Figura 3). Um paciente também usou metoclopramida com dimeticona e pepsina (2,2%), e outro usou fluconazol (2,2%).

Melhora Clínica

A melhora clínica foi avaliada com base na presença de sintomas que persistiram após o término do tratamento. Em nosso estudo, consideramos como melhora completa os pacientes que estavam assintomáticos ao final do tratamento (42 pacientes ou 91,3%) e como melhora parcial aqueles que ainda apresentavam pelo menos um sintoma persistente (4 pacientes ou 8,7%). Todos os pacientes avaliados apresentaram melhora dos sintomas.

Remissão Histológica

A remissão histológica foi caracterizada pela presença de ≤ 6 eos/cga. Quarenta e quatro pacientes alcançaram remissão histológica, representando um total de 95,7%. Ao final do tratamento, a contagem de eosinófilos de um paciente diminuiu de 51 eos/cga para 15 eos/cga, enquanto a de outro caiu de 58 eos/cga para 12 eos/cga. Apenas dois pacientes não atingiram a remissão histológica segundo os critérios deste estudo. O paciente com a maior contagem de eosinófilos na análise histológica apresentava 90 eos/cga, enquanto o paciente com a menor contagem apresentava 15 eos/cga. A média da contagem de eosinófilos antes do tratamento era de $30,83 \pm 16,34$, enquanto após o tratamento foi de $0,67 \pm 2,82$ ($p < 0,01$). O dexlansoprazol apresentou o menor efeito na remissão histológica ($p < 0,02$). O efeito do tratamento na remissão histológica pode ser observado na Figura 4.

Melhora Endoscópica

Primeiramente, avaliamos a aparência do esôfago antes do tratamento. Dois indivíduos da população estudada apresentavam endoscopia normal (LESE 0). Sulcos longitudinais ou circulares foram observados em 18 pacientes (39,1%), compatíveis com LESE 1. A classificação LESE 2 foi observada em 17 pacientes (37,0%), caracterizada por áreas esbranquiçadas em aglomerados ou placas, com ou sem sintomas relatados. Nove pacientes apresentaram LESE 3 (19,6%), caracterizada por lesões esofágicas complexas sugestivas de EoE, com estenose, pólipos ou úlceras^{12,13}.

Em seguida, avaliamos a melhora na classificação endoscópica após o tratamento e 87% dos pacientes (40 pacientes) apresentaram melhora completa na classificação endoscópica (LESE 0). Outros pacientes mostraram melhora parcial nos achados endoscópicos, com 8,7% (4 pacientes) apresentando LESE 1 e 4,3% (2 pacientes) apresentando LESE 3 (Tabela 2).

Efeitos Colaterais

Nenhum paciente no presente estudo apresentou efeitos colaterais. Um paciente foi excluído do estudo devido à administração incorreta do tratamento. Após receber a primeira dose de betametasona de depósito e sentir melhora dos sintomas, o paciente repetiu a dose por 7 dias consecutivos. Consequentemente, ele desenvolveu dermatite grave e foi excluído do grupo de estudo.

Efeito do Tratamento com Betametasona de Depósito e IBP

Também avaliamos os pacientes que alcançaram melhora clínica, endoscópica e histológica simultaneamente. Assim, em nosso estudo, a melhora completa foi observada em 36 pacientes, representando um total de 78,3% dos pacientes (dados não mostrados). Um paciente que apresentou melhora em todos os aspectos estudados pode ser visto na Figura 5.

DISCUSSÃO

A EoE é uma condição crônica com prevalência crescente⁴. O tratamento geralmente envolve dietas restritivas, corticosteroides, IBPs e, mais recentemente, medicamentos biológicos como inibidores de IL-4⁴. Tanto os corticosteroides quanto os IBPs demonstraram eficácia no tratamento dessa condição^{4,11}. Neste estudo, acrescentamos aos achados de uma pesquisa anterior, que indicava que pacientes tratados com betametasona de depósito e IBPs apresentaram melhoras clínicas, endoscópicas e histológicas superiores em comparação com as principais alternativas¹⁴. Além de eficaz, o uso de corticosteroide sistêmico mostrou ser uma abordagem segura quando administrado por via intramuscular^{10,14}.

Na busca por melhores tratamentos para EoE, medicamentos biológicos continuam sendo estudados⁴. Entretanto, a literatura atual indica que sua eficácia é inferior às alternativas terapêuticas mais antigas, como os glicocorticoides¹¹. O dupilumabe, aprovado pela FDA para o tratamento da EoE, é um medicamento biológico que bloqueia o receptor da interleucina-4¹⁵. Um ensaio clínico mostrou que aproximadamente 60% dos indivíduos com EoE tratados semanalmente ou a cada duas semanas com 300 mg de dupilumabe durante 24 semanas alcançaram remissão histológica¹⁵. Uma revisão sistemática recente destacou que esse mesmo tratamento não promoveu melhora nas manifestações clínicas e endoscópicas¹¹. As taxas de desistência devido a efeitos colaterais foram semelhantes entre pacientes usando corticosteroides ou dupilumabe em comparação ao placebo¹¹. É possível que medicamentos com mecanismos de ação mais específicos, como o dupilumabe, não apresentem a mesma eficácia que fármacos que atuam em múltiplas moléculas, como os glicocorticoides.

No Brasil, o dupilumabe foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da EoE. Contudo, o custo de apenas duas semanas de tratamento com esse agente biológico pode ser de 80 a 100 vezes superior ao custo total do esquema terapêutico proposto neste estudo. Essa diferença expressiva de custo pode impactar significativamente a adesão dos pacientes ao tratamento e deve ser cuidadosamente considerada na tomada de decisão clínica.

Uma revisão sistemática da Cochrane (2023) confirmou que os corticosteroides promovem melhora clínica e histológica, embora a resolução dos achados endoscópicos possa ser mais desafiadora¹¹. Em nosso estudo, 40 pacientes apresentaram melhora endoscópica, equivalente a 87% da amostra. A literatura indica que a eficácia dos corticosteroides administrados sistemicamente ou topicamente é semelhante^{8,9,16}, girando em torno de 71%⁴. Esse valor é inferior ao encontrado em nosso estudo, que apresentou 95,7% de eficácia para melhora histológica e 91,3% para melhora clínica. Além disso, foi demonstrado que os corticosteroides restauram as junções de adesão, fortalecem a barreira epitelial e previnem o remodelamento tecidual e a fibrose¹⁷.

A segurança do uso de corticosteroides sistêmicos no tratamento da EoE já foi questionada no passado^{7,8}. Contudo, essa preocupação baseava-se em um único estudo⁸ que comparava prednisona oral ao fluticasona tópico⁹. Uma revisão sistemática realizada por Tamene et al. (2023) demonstrou que corticosteroides injetáveis (IM) proporcionaram maior alívio dos sintomas em comparação aos corticosteroides orais no tratamento da rinite alérgica¹⁰. Os efeitos terapêuticos também foram mais duradouros com o tratamento intramuscular¹⁰. Outro estudo que comparou prednisona oral e betametasona injetável em pacientes com rinite alérgica encontrou eficácia semelhante na resolução dos sintomas¹⁸. Contudo, pacientes tratados com betametasona intramuscular apresentaram menor supressão da glândula adrenal¹⁸. Acreditamos que, devido às patologias intrinsecamente relacionadas pela ativação da resposta imune Th2, resultados semelhantes possam ser observados em pacientes com EoE. Embora a prednisona tenha sido a terapia de escolha para EoE quando outras opções não estavam disponíveis, atualmente é utilizada apenas em casos graves de EoE ou quando outras terapias não são viáveis¹⁹. A betametasona de depósito é comprovadamente um fármaco seguro, com poucos efeitos adversos, principalmente hiperglicemia e distúrbios transitórios do sono²⁰. Em nosso estudo, nenhum dos pacientes relatou esses efeitos colaterais.

Atualmente, budesonida e fluticasona são os corticosteroides tópicos mais estudados para o tratamento da EoE e são considerados a primeira linha de tratamento para esta condição^{4,7,16}. O tratamento prolongado é necessário para pacientes que optam por essa alternativa, e não é incomum observar aumento do número de eosinófilos no esôfago apesar do uso da medicação¹⁶. Os efeitos adversos incluem candidíase esofágica e insuficiência adrenal, embora crises adrenais geralmente não sejam observadas nesses pacientes¹⁶. A budesonida em forma de comprimido, especificamente para o tratamento da EoE, ainda não está disponível no Brasil, sendo utilizada de forma off-label¹⁶. A budesonida inalatória aprovada para asma pode ser utilizada, com os pacientes engolindo em vez de inalar¹⁶. Após o uso, os pacientes devem realizar higiene oral para minimizar o risco de candidíase bucal. Apesar da eficácia comprovada, o método de administração pode dificultar a adesão do paciente, especialmente porque a maioria dos estudos avaliando corticosteroides tópicos teve duração média de 8 semanas⁴. Comparado a uma única dose de betametasona injetável associada ao IBP, há uma oportunidade significativa de oferecer uma alternativa terapêutica de maior adesão e melhor qualidade de vida aos pacientes.

Pacientes diagnosticados com EoE tratados apenas com IBPs podem alcançar remissão clínica em aproximadamente 40% dos casos⁴. Entretanto, no mesmo estudo, os anéis esofágicos persistiram mesmo em pacientes assintomáticos⁴. Em contrapartida, em nosso estudo, o tratamento com betametasona injetável combinada aos IBPs promoveu melhora clínica, histológica e endoscópica, incluindo a resolução dos anéis esofágicos. Não existem manifestações clínicas capazes de prever quais pacientes responderão ao tratamento isolado com IBP¹⁶. Os mecanismos fisiológicos responsáveis pela resposta ou não resposta à monoterapia com IBP ainda não estão totalmente esclarecidos¹⁶. Acredita-se que os IBPs possuam mecanismos anti-inflamatórios na mucosa esofágica, inerentes à supressão ácida, como propriedades antioxidantes, inibição de células imunológicas e redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias pelas células epiteliais⁴.

Foram encontradas limitações no presente estudo, como a ausência de grupo controle. Sendo um estudo retrospectivo baseado na análise de prontuários médicos, algumas informações eram inacessíveis. A aplicação do Questionário de Sintomas de Disfagia (DSQ) foi inviável, pois não houve abordagem direta dos pacientes estudados. Os pacientes deste estudo receberam tratamento com corticosteroides como primeira opção, mesmo antes da testagem terapêutica com IBPs, o que pode ter influenciado os resultados, considerando que alguns casos de EoE respondem apenas aos IBPs.

CONCLUSÃO

Este estudo apresentou evidências claras da eficácia da combinação de corticosteroides com IBP no tratamento da EoE. Demonstramos os benefícios do uso de betametasona de depósito combinada com 28 dias de IBP, com melhorias significativas nas manifestações clínicas, histológicas e endoscópicas. Pesquisas futuras são cruciais para avaliar a segurança e a eficácia dessa terapia a longo prazo, bem como para identificar os preditores que influenciam as respostas dos pacientes. Além disso, a relação custo-benefício apresentada pela terapia com corticosteroide intramuscular deve ser considerada.

REFERÊNCIAS

1. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. **Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference.** Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1022-1033.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
2. Chehade M. **In time: Eosinophilic esophagitis: when to suspect it and how to diagnose it in children and adolescents.** Revista Paulista de Pediatria (English Edition). 2016 Dec;34(4):395–6.
3. Martins PHP, Fraga ALG, Carvalho FS, Porto GM de A, Delaia IN, Lopes M de M, et al. **Epidemiologia e tratamento da Esofagite Eosinofílica: uma revisão narrativa.** Revista Eletrônica Acervo Médico. 2022 Feb 3;3:e9689–9.

4. Muir A, Falk GW. **Eosinophilic Esophagitis**. JAMA. 2021 Oct 5;326(13):1310. doi: 10.1001/jama.2021.14920.
5. Thomsen SF. **Epidemiology and natural history of atopic diseases**. European Clinical Respiratory Journal. 2015 Jan;2(1):24642. doi: 10.3402/ecrj.v2.24642
6. Monnerat MMC, Lemme EMD. **Eosinophilic esophagitis: manometric and pHmetric findings**. Arquivos de Gastroenterologia. 2012 Jun;49(2):113–7.
7. Furuta GT, Katzka DA. **Eosinophilic Esophagitis**. Ingelfinger JR, editor. New England Journal of Medicine. 2015 Oct 22;373(17):1640–8.
8. Hoofien A, Rea F, Espinheira M do C, Amil Dias J, Romano C, Oliva S, et al. **Systemic steroids have a role in treating esophageal strictures in pediatric eosinophilic esophagitis**. Digestive and Liver Disease. 2021 Mar;53(3):324–8.
9. Schaefer E, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. **Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children**. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2008 Feb 1;6(2):165–73.
10. Tamene S, Dalhoff K, Schwarz P, Backer V, Kasper Aanaes. **Systemic corticosteroids in treatment of chronic rhinosinusitis—A systematic review**. European Clinical Respiratory Journal. 2023 Jan 1;10(1).
11. Franciosi JP, Gordon M, Vassiliki Sinopoulou, Dellon ES, Gupta SK, Reed CC, et al. **Medical treatment of eosinophilic esophagitis**. The Cochrane library. 2023 Jul 20;2023(7).
12. Augusto Fey, Lorete Maria da Silva Kotze, Mônica Serapião. **Endoscopic Classification of Esophagic Eosinophilia**. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2018 Jun 8;6(6).
13. Fey A, Kotze LM. **Lesão esofágica sugestiva de eosinofilia (LESE): proposta de uma classificação baseada em sintomas e achados endoscópicos, com interrelação de dados histológicos**. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. 2016.
14. Augusto Fey, Lorete Maria da Silva Kotze, Mônica Serapião. **A Novel Therapy of Eosinophilic Esophagitis-Treatment of Eosinophilic Esophagitis Using a Single Dose of Intramuscular Corticosteroid and Proton Pump Inhibitor**. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2017 Nov 28;5(11).
15. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. **Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis**. New England Journal of Medicine. 2022 Dec 22;387(25):2317–30. doi: 10.1056/NEJMoa2205982.
16. Gonsalves NP, Aceves SS. **Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis**. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020 Jan;145(1):1–7.

17. Syverson EP, Hait EJ. **Treatment for eosinophilic esophagitis.** Current Opinion in Gastroenterology [Internet]. 2020 Nov 1;36(6):485–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009017/>
18. Laursen LC, Faurschou P, Pals H, Svendsen UG, Weeke B. **Intramuscular betamethasone dipropionate vs. oral prednisolone in hay fever patients.** Allergy. 1987 Apr;42(3):168–72.
19. Tamarit-Sebastian S, Ferrer-Soler FM, Lucendo AJ. **Current options and investigational drugs for the treatment of eosinophilic esophagitis.** Expert Opinion on Investigational Drugs. 2022 Jan 31;31(2):193–210.
20. Zhang YK ., Yang H, Zhang JY ., Song LJ ., Fan YC . **Comparison of intramuscular compound betamethasone and oral diclofenac sodium in the treatment of acute attacks of gout.** International Journal of Clinical Practice [Internet]. 2014 May 1 [cited 2024 Jul 6];68(5):633–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24472084/>