

**O que há de novo para a esofagite eosinofílica?
Uma discussão baseada em casos sobre
o tratamento do paciente**

Renúncia de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela USF Health e a touchIME a garantir que revela tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A USF Health e a touchIME não endossam nem sugerem implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Explorar a fisiopatologia e as manifestações clínicas de EE

Dr. Stuart Carr

Snö Asthma & Allergy, Abu Dhabi,
Emirados Árabes Unidos



Fatores perinatais e risco de EE

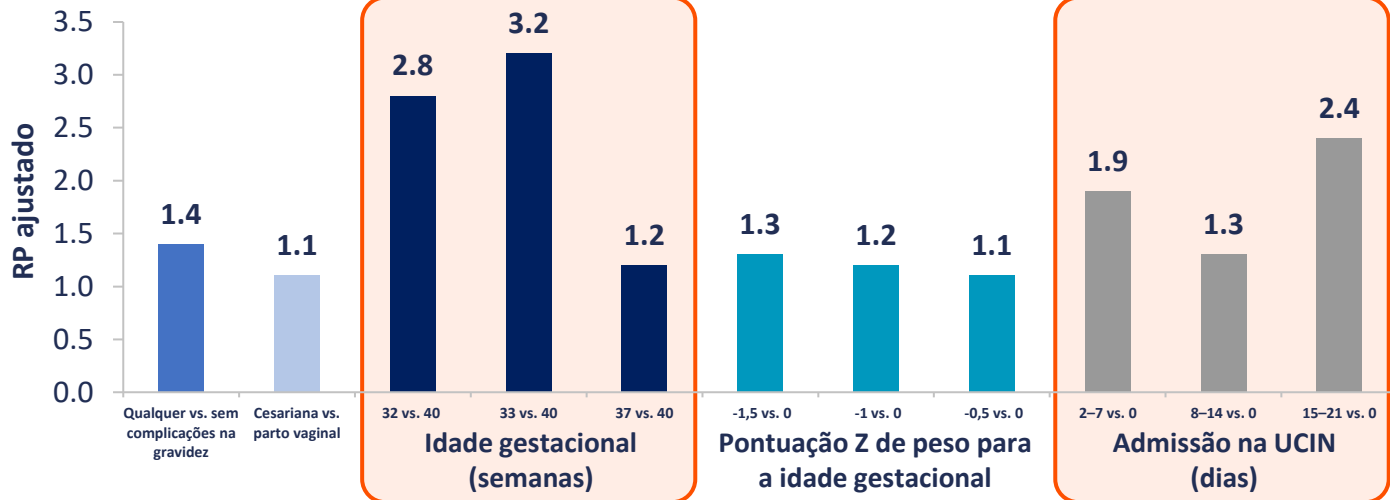


Estudo de controlo de casos da população e do registo na Dinamarca, incluindo todos os doentes pediátricos com EE com nascimentos entre 1997 e 2018



n=393 casos de EE, n=3659 controlos (após exclusões para dados em falta)

Associação de fatores perinatais com o desenvolvimento de EE



Fatores perinatais, em particular parto pré-termo e internamento na UCIN, estão associados ao desenvolvimento de EE

Contaminantes metálicos em água potável e EE

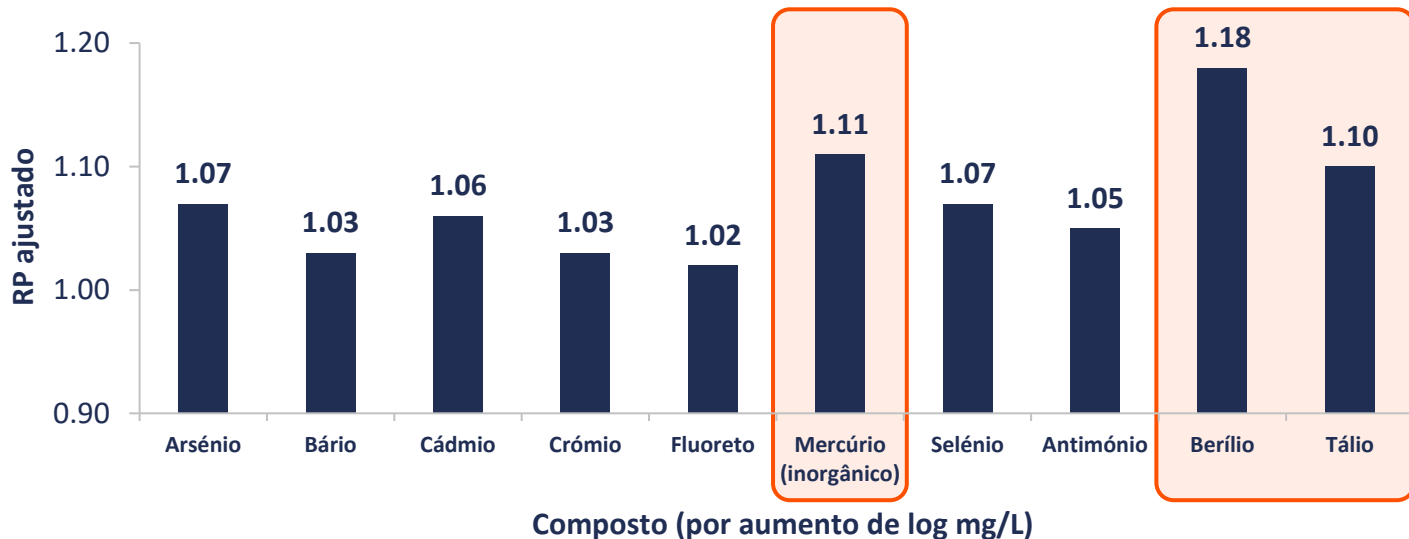


Estudo de caso-controlo baseado nos EUA numa base de dados de patologia de biópsias esofágicas



n=29 560 casos de EE, n=587 826 controlos

Associação entre contaminantes metálicos* na água potável e EE



Os dados mostram uma associação positiva entre certos contaminantes metálicos* na água potável e a presença de EE, em especial o tálio, o mercúrio inorgânico e o berílio

*Gerado através de processos de fabricação, mineração e refinaria.

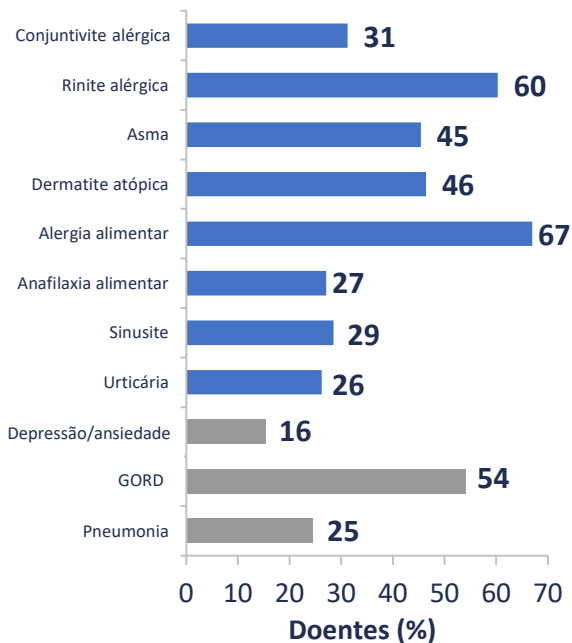
EE, esofagite eosinofílica; RP, rácio de probabilidades.

Siebrasse A, et al. Apresentado em: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21–24 de maio de 2022. Poster Su1191.

EE e outras doenças inflamatórias de tipo 2

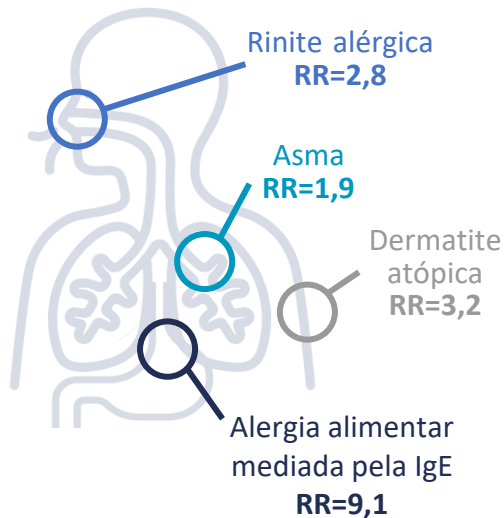
As comorbidades são predominantes em doentes pediátricos e adultos com EE¹

Comorbilidades em doentes com EE



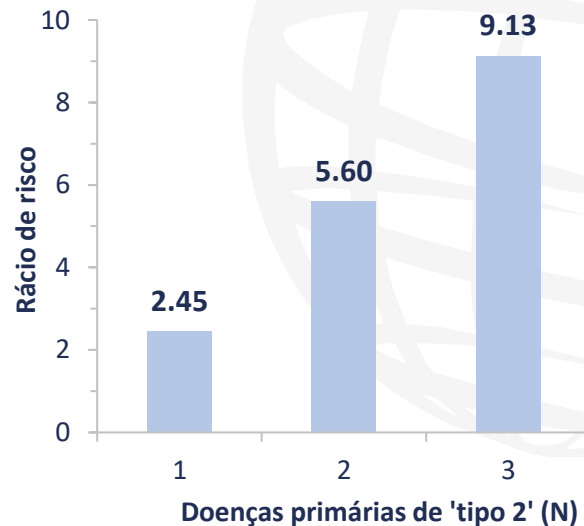
As doenças primárias de tipo 2 aumentam a probabilidade de um diagnóstico de EE secundário²

Probabilidade de diagnóstico de EE secundário em doentes com doença primária de tipo 2



A taxa de diagnóstico de EE é mais elevada nos doentes com ≥ 1 doença alérgica comórbida²

Taxa de diagnóstico de EE por número de doenças alérgicas primárias



EE, esofagite eosinofílica; GORD, doença do refluxo gastroesofágico; IgE, imunoglobulina E; RR, rácio de risco.

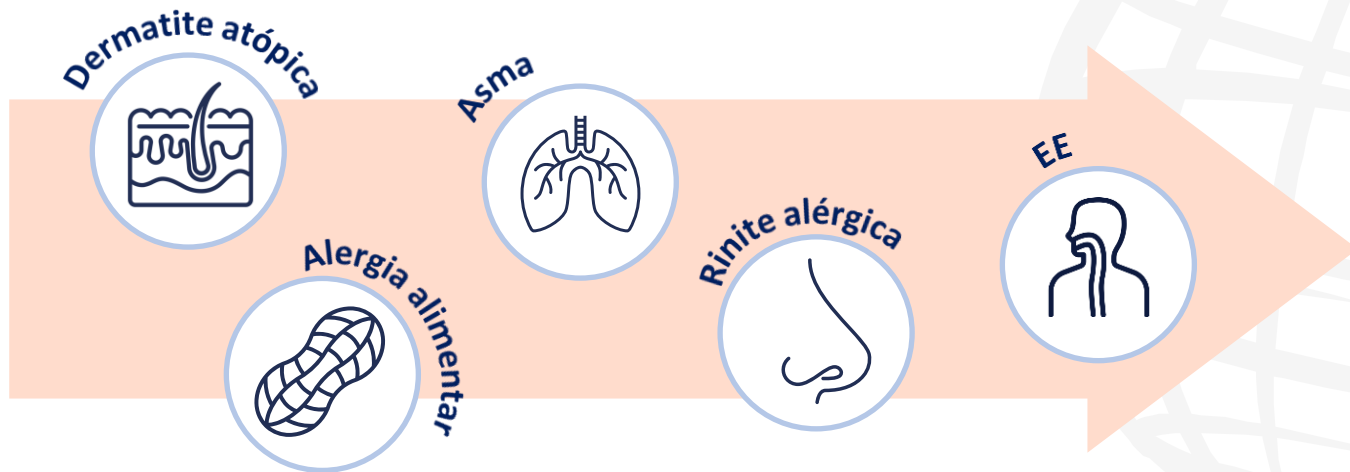
1. Chehade M, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1534-44; 2. Hill DA, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528-33.

Marcha alérgica/atópica

Fatores influenciadores^{1,2}



Alergia/atópica Março^{1,2}



O número e a sequência das condições atópicas são variáveis²

EE, esofagite eosinofílica; EO/cap, eosinófilos por campo de alta potência.

1. Capucilli P, Hill DA. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:111–27; 2. Maiello N, et al. *Children (Basel).* 2022;9:450.

O papel da IgG4 na EE: dados da AAAAI 2022

Masuda M, et al.¹

Avaliação prospetiva dos níveis de IgG4 específicos dos alimentos no plasma e no trato gastrointestinal superior em adultos submetidos a endoscopia superior

Controlos (n=15)
EE ativa (n=24)
EE inativa (n=8)

A IgG4 média para o leite e o trigo foi elevada no plasma e em todo o trato GI superior em doentes com EE ativa vs controlos

Erwin E, et al.²

Investigação do papel da IgG4 específica do leite na EE, em doentes pediátricos submetidos a OGD

EE (n=66)
Controlos não EE (n=113)

As associações entre IgG4, sintomas e doença fornecem evidências de que o leite pode ser causal para a EE

Li R-C, et al.³

Estudo-piloto que investiga a colocalização da IgG4 e das proteínas do leite em doentes da coorte UVA EE submetidos a biópsia esofágica

EE ativa (n=5)
Remissão (esteroides orais; n=5)
Remissão (dieta; n=5)
Controlos não EE (n=5)

Os depósitos de IgG4-milk estiveram presentes na EE ativa, mas diminuíram significativamente na remissão e nos controlos; podem ocorrer interações diretas entre a IgG4 e as proteínas do leite



Detalhes do estudo



Grupos de estudo



Principais descobertas

Manifestações clínicas da EE

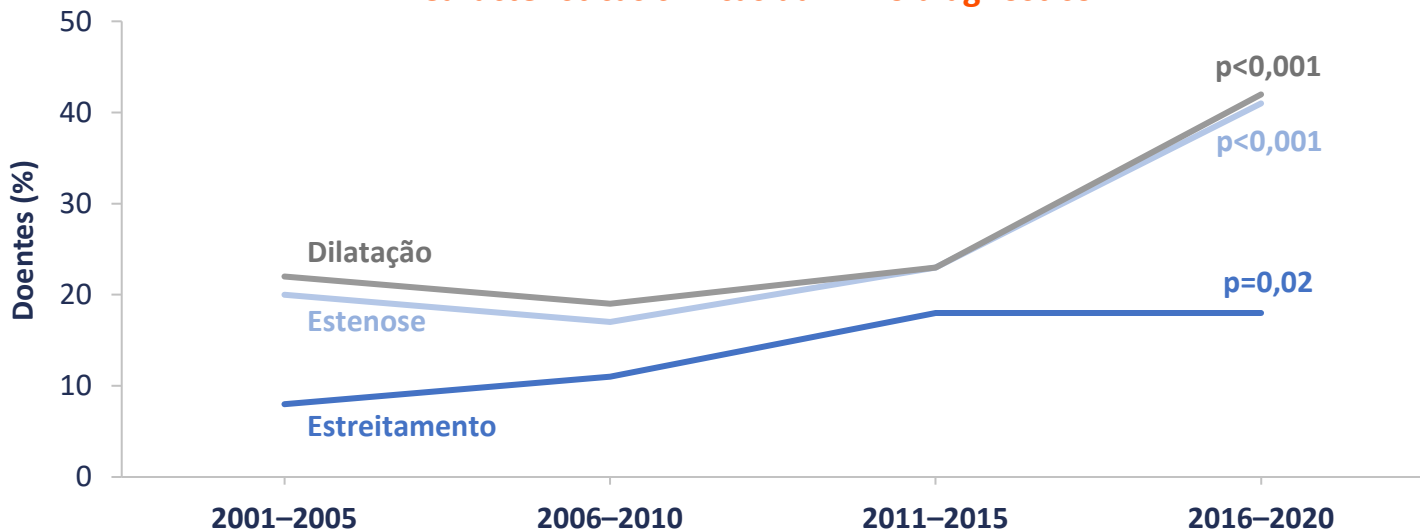


Estudo de coortes retrospectivo de doentes na base de dados clinicopatológica da EE da University of North Carolina



• N=1064 adultos e crianças com EE

Características clínicas da EE no diagnóstico

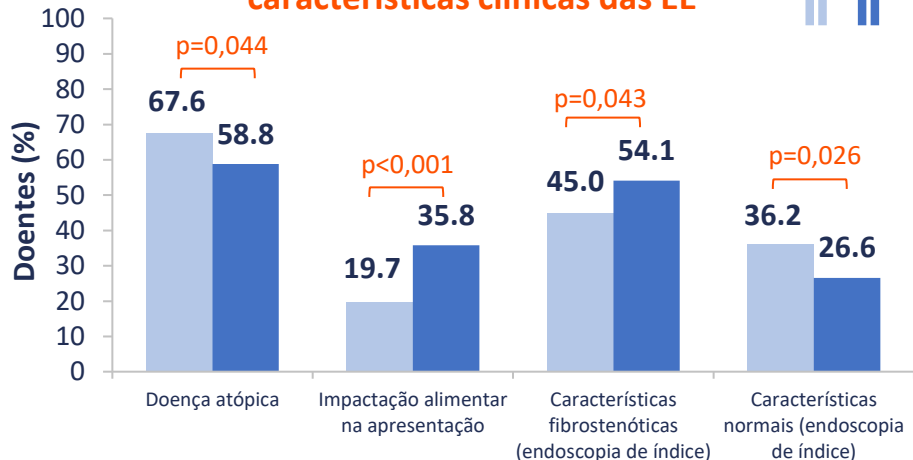


18% de aumento das probabilidades de estenose anualmente após contabilizar a idade e a duração dos sintomas antes do diagnóstico (RPa 1,18, IC 95% 1,12-1,23)

Manifestações clínicas da EE

Estudo observacional retrospectivo unicêntrico de registos médicos de doentes com EE nos EUA (n=489)¹

Diferenças sexuais nas características clínicas das EE

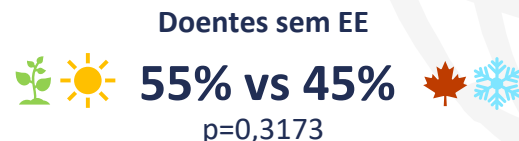


Probabilidades de dilatação, homens vs mulheres: **RP 1,985**, p<0,01

Estudo retrospectivo e de controlo de caso em doentes com bólus alimentar e sujeitos a DGE nos EUA (N=146, n=51 com EE)²

Variação sazonal em casos de bólus alimentar

Primavera/verão vs Outono/inverno



DGE, duodenoscopia gastroesofágica; EE, esofagite eosinofílica; RP, rácio de probabilidades.

1. Folga R, et al. Apresentado em: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21–24 de maio de 2022. Poster EP1110; 2. Alali F, Piper MS. Apresentado em: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21–24 de maio de 2022. Poster Su1198.

Gestão da EE: diagnóstico e tratamento de doentes pediátricos

Dr. Mário Vieira

Centro de Gastroenterologia Pediátrica
Hospital Pequeno Príncipe
Curitiba, PR, Brasil



Apresentação do caso

Apresentação e história



Idade: 6 anos

Apresentação: dificuldades de alimentação, dor abdominal ligeira, vômitos ocasionais, engasgamento ao comer desde os 4 anos de idade. Evita a carne e a fruta, a menos seja em puré, prefere líquidos e come lentamente. A mãe relata que bebe depois de cada deglutição. O seu ganho de peso começou a abrandar há um ano, depois parou completamente há 6 meses

História médica pessoal: asma e rinite alérgica

História da família: o pai tem asma e sintomas de refluxo com azia frequente



Exame clínico



Endoscopia: exsudados brancos, edema mucosal e sulcos lineares



Biópsia: até 63 EO/cap

Análises ao sangue: hemograma completo e os testes bioquímicos básicos estavam normais, sem eosinofilia

Manifestações clínicas de EE durante a infância

Bebés e crianças pequenas¹



- Aversão/intolerância à alimentação
- Vômitos
- Recusa alimentar
- Asfixia durante as refeições
- Desenvolvimento deficiente
- Distúrbio do sono

Crianças¹



- Disfagia
- Impactações alimentares
- Vômitos/regurgitação
- Asfixia/engasgamento com texturas grossas
- Dor abdominal/no peito
- Dor na garganta
- Náuseas
- Distúrbio do sono
- Diminuição do apetite

Adolescentes²

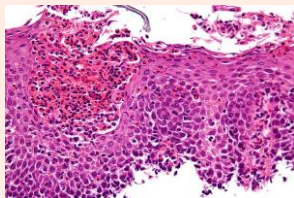


- Disfagia
- Impactações alimentares
- Azia
- Refluxo gastroesofágico

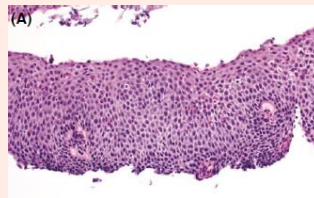
Manifestações endoscópicas e histopatológicas da EE



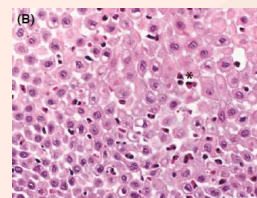
Descobertas histopatológicas



≥ 15 EO/cap¹
(necessário para o diagnóstico)



Hiperplasia das células basais²



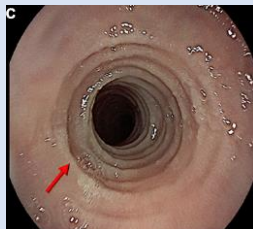
Espaços intercelulares dilatados²



Descobertas endoscópicas (EREFS)



Edema³



Anéis concêntricos³



Sulcos verticais⁴



Exsudados brancos⁴

EE, esofagite eosinofílica; EO/cap, eosinófilos/campo de alta potência; EREFS, pontuação de referência endoscópica.

1. Imagem da Wikimedia Commons. Esofagite eosinofílica – mag muito alta. Disponível em: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eosinophilic_esophagitis_very_high_mag.jpg (acesso a 18 de Julho de 2022). Licença para utilização ao abrigo do Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported

(<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>); 2. Warners MJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:940–50; 3. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842;

4. As imagens fornecidas cortesia do Dr. Mário Vieira.

Abordagem de tratamento para crianças com EE

Passo 1

Discutir as opções de tratamento disponíveis com o paciente e o cuidador¹⁻³



Considerações:²

- Idade
- Carga de tratamento
- Eficácia prevista
- Gravidade e atividade
- Disponibilidade de tratamentos e recursos humanos, por exemplo, dietistas

Passo 2

Iniciar o tratamento

Terapia alimentar^{1,3}

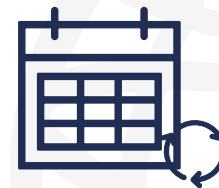
- Eliminação empírica
- Elementar

Terapia medicamentosa^{1,3,4}

- IBP
- TCS
- *Dupilumab**

Passo 3

Rever a resposta clínica e histológica regularmente^{1,2}



Resposta:^{1,3,5}

- Manter o regime atual

Sem resposta:

- Excluir a não adesão
- Escalar regime atual
- Mudar/adicionar tratamento
- Dilatação mecânica

*O dupilumab está aprovado pela FDA para doentes ≥ com 12 anos de idade com EE com peso de ≥40 kg.

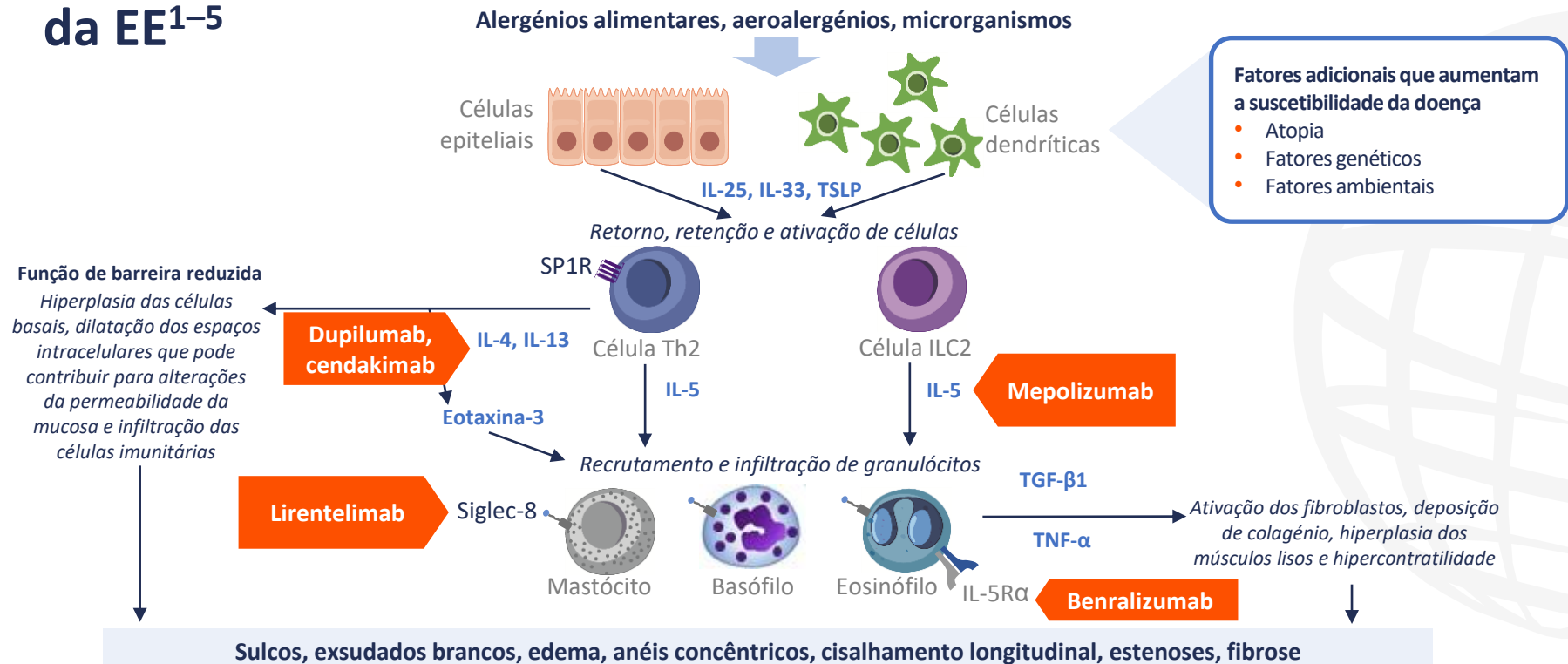
EE, esofagite eosinofílica; FDA, US Food and Drug Administration; IBP, inibidor da bomba de prótons; TCS, corticosteroides tópicos.

1. Barni S, et al. *Ital J Pediatr.* 2021;47:230; 2. Hirano I, Furuta GT. *Gastroenterology.* 2020;158:840-51; 3. Gutiérrez Junquera C, et al. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;92:376.e1-376.e10;

4. FDA. Dupilumab PI. 2022. Disponível em: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s040lbl.pdf (acedido a 7 de Junho de 2022);

5. Gonsalves NP, Aceves SS. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1-7.

Agentes em desenvolvimento direcionados para a fisiopatologia da EE¹⁻⁵



EE, esofagite eosinofílica; IL-5Rα, recetor α da interleucina-5; ILC2, células linfoides inatas de tipo 2; Siglec-8, lectina com ligação ao ácido siálico Ig 8; SP1R, recetor de fosfato de esfingosina-1; TGF-β, Transformar o fator de crescimento-β; Th2, célula T-helper tipo 2; TNF-α, Fator-α de necrose tumoral; TSLP, linfopoiétina estromal tímica.

1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310-8; 2. Racca F, et al. *Front Physiol*. 2022;12:815842; 3. Furuta GT, Katzka DA. *N Engl J Med*. 2015;373:1640-8; 4. Hill DA, Spergel JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1757-8; 5. Lam AY, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102183.

Monitorização da atividade da doença em crianças com EE

Ferramentas e técnicas de monitorização utilizadas atualmente

Histológico/ endoscópico

Endoscopia e biópsia (EO/cap, EREFS, características adicionais, por exemplo, hiperplasia das células basais)^{1,2}

Clínico/ sintomas

Questionário de sintomas de disfagia (DSQ), Pontuação dos sintomas de EE pediátrica (PEESS) v2.0²

Ferramentas e técnicas de monitorização emergentes

Histológico/ endoscópico

Endoscopia transnasal, teste de cordas esofágicas, esponja esofágica, imagiologia biofónica, EoEHSS¹⁻³

Funcional

Sonda de imagiologia de lúmen funcional, impedância da mucosa, manometria de alta resolução, ultrassom endoscópico¹⁻⁴

Biomarcadores

Soro/sangue/urina, imunohistoquímico, epigenético^{3,5}

Clínico/ histológico/ endoscópico

Índice de gravidade da EE (I-SEE)⁶

EE, eosinofílica eosofagite; EoEHSS, EoE Histologic Severity Score; EO/cap, eosinófilos por campo de alta potência; EREFS, pontuação de referência endoscópica.

1. Nguyen N, et al. *Front Pediatr.* 2021;9:713027; 2. Godwin B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:240-7; 3. Hiremath g, Gupta SK. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1655-64; 4. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13-9; 5. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530; 6. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2022;163:59-76.

Índice de gravidade da EE (I-SEE)

Pontuação:



Pontuação total:

<1: EE inativa

1–6: EE ativa ligeira

7–14: EE ativa moderada

≥15: EE ativa grave



Os pontos são acumulados para cada característica da EE que um paciente tem



Avaliado no diagnóstico inicial e em cada consulta subsequente

Características avaliadas:

Sintomas

Com base na frequência da ocorrência: semanalmente, diariamente, várias vezes por dia ou ao perturbar o funcionamento social

Complicações

Impactação alimentar que exija consulta ou endoscopia; hospitalização devido a EE; perfuração; desnutrição; necessidade de fórmula elementar, esteroides sistêmicos ou tratamento imunomodulador

Características inflamatórias

Endoscópico: edema, sulcos e/ou exsudados localizados ou difusos
Histológico: 15–60 EO/cap ou >60 EO/cap

Características fibroenóticas

Endoscópico: anéis/estrias presentes, mas o endoscópio passa facilmente ou requer dilatação
Histológico: hiperplasia da zona basal, fibrose da lamina propria ou alteração epitelial de superfície e células epiteliais com disqueratose

Gestão da EE: diagnóstico e tratamento de doentes adultos

Prof. Arjan Bredenoord

Centro Médico da Universidade de
Amesterdão
Países Baixos



Caso do paciente

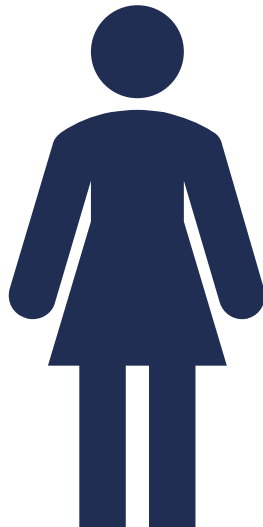
Apresentação e história

Idade: 29 anos

Apresentação: sintomas de desconforto epigástrico, azia e disfagia ao longo dos últimos 5 anos, o que levou à adaptação dos hábitos alimentares, por exemplo, beber após cada deglutição de alimentos

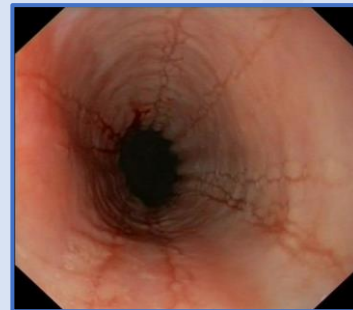
História médica pessoal: alergias a frutos de casca rija, soja e legumes. A paciente tenta manter uma dieta de eliminação direcionada para suas alergias, mas admite que não adere de forma consistente

História da família: nenhuma relatada



Exame clínico

Endoscopia: sulcos, anéis, edema mucoso











Biópsia: até 63 EO/cap

Análises ao sangue: hemograma completo e os testes bioquímicos básicos estavam normais, sem eosinofilia

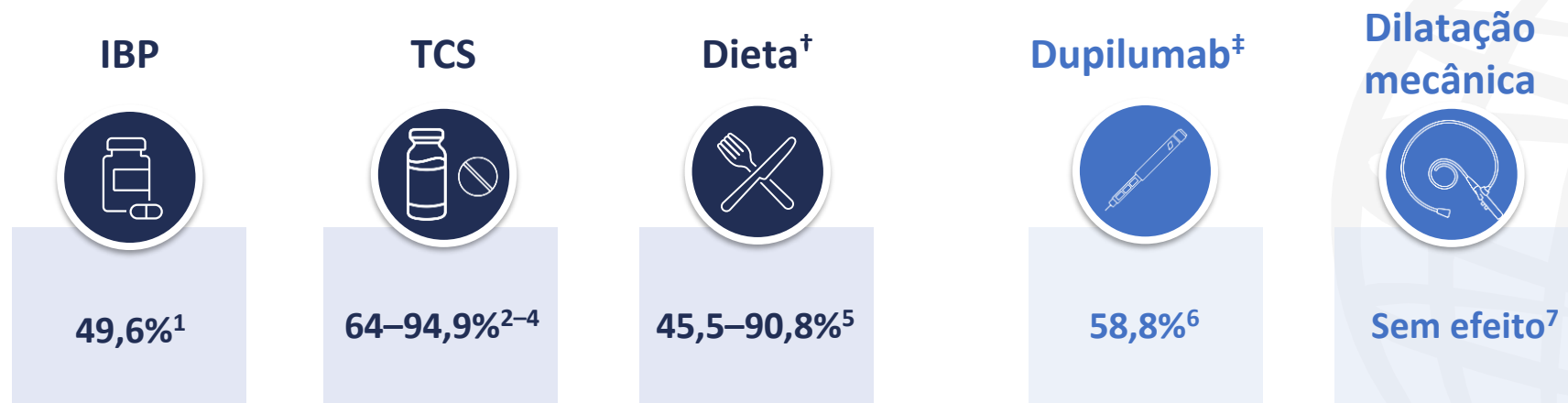


GORD: um diagnóstico diferencial fundamental para a EE^{1,2}

| | Característica | EE | GORD |
|---|--------------------------------------|--|---|
|  | Sintoma dominante | Disfagia | Azia, regurgitação |
|  | Impactação de alimentos | Comum | Pouco frequente |
|  | Sexo | Predominância masculina (3:1) | Masculino = feminino |
|  | Descobertas endoscópicas | Edema, anéis, exsudados, sulcos, estrias, esôfago de papel crêpe, esôfago de calibre estreito. A minoria tem descobertas normais | Erosões, úlceras, adenocarcinoma de Barrett, estrias. A maioria tem descobertas normais |
|  | Histologia, EO/cap | ≥15 | <5 |
|  | Etiologia | Resposta imunitária ou mediada por antígeno | Refluxo ácido |
|  | Condições atópicas associadas | Asma alérgica, dermatite atópica e rinite alérgica | Nenhumas |
|  | Teste de pH ambulatorio | Geralmente negativo, por vezes positivo | Positivo |

Opções de tratamento atuais para adultos com EE

Proporção de doentes que atingiram a remissão histológica (<15 EO/cap)*



*Os dados provêm de ensaios que diferiram em termos de terapia, posologia e métodos de administração, mas com cortes homogêneos de <15 EO/cap, indicando remissão histológica; [†]A resposta varia por tipo de dieta: a eliminação alimentar orientada para o teste de alergia foi associada a taxas de remissão mais baixas, a dieta elementar tem taxas de remissão mais elevadas; [‡]Nos EUA.

EE, esofagite eosinofílica; EO/cap, eosinófilos/campo de alta potência; PPI, inibidor da bomba de prótons; TCS, corticosteroides tópicos.

1. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22; 2. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86; 3. Butz BK, et al. *Gastroenterology.* 2014;147:324–33; 4. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:65–73; 5. Arias Á, et al. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48; 6. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312; 7. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:doi: 10.1177/1756284820980860.

Terapias emergentes para adultos com EE

SP1R



Célula Th2

Etrasimod^{1,2}

Fase II: NCT04682639 (VOYAGE)

Idade: 18–65 anos

Maio de 2023

IL-13



Cendakimab^{1,2}

Fase III: NCT04753697, NCT04991935

Idade: 12–75 anos

Julho de 2024; agosto de 2026

IL-5



Mepolizumab^{1,2}

Fase II: NCT03656380

Idade: 16–75 anos

Julho de 2022

IL-5R α



Benralizumab^{1,2}

Fase III: NCT04543409 (MESSINA)

Idade: 12–65 anos

Maio de 2024

Siglec-8



Lirentelimab^{1,2}

Fase II/III: NCT04322708 (KRYPTOS)

Idade: 12–80 anos

Maio de 2022

IL-4R α



IL-13R α 1

Dupilumab^{1,2}

Fase III: NCT03633617 (LIBERTY EoE TREET)

Idade: \geq 12 anos

Julho de 2022

Fase IV: NCT05247866

Idade: 6–25 anos

Setembro de 2025

EE, esofagite eosinofílica; IL, interleucina; IL-4R α , subunidade do recetor de IL-4 α ; IL-5R, recetor de IL-5; IL-5R α , subunidade do recetor de IL-5 α ; IL-13R α 1, subunidade 1 do recetor IL-13 α ; Siglec-8, lectina 8 do tipo Ig que se liga ao ácido siálico; SP1R, recetor de fosfato de esfingosina 1; Th2, células T auxiliares de tipo 2.

1. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842; 2. Clinicaltrials.gov. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (acedido a 15 de junho de 2022).

Monitorização da atividade da doença e resposta ao tratamento em adultos com EE

Ferramentas e técnicas de monitorização utilizadas atualmente

Clínico/ sintomas

Questionário de sintomas de disfagia (DSQ), índice de atividade da EE (EEsAI)^{1,2}

Histológico

Biópsia (EO/cap, características adicionais, por exemplo, hiperplasia das células basais)^{1,2}

Endoscopia

EREFS^{1,2}

Qualidade de vida

Instrumento da qualidade de vida da EE adulta (EE-QDV-A)^{1,2}

Ferramentas e técnicas de monitorização emergentes

Histológico

Teste de cordas, oesophageal sponge^{1,2}

Funcional

Sonda de imagiologia de lúmen funcional, manometria de alta resolução, ultrassom endoscópico^{1,3-6}

Biomarcadores

Soro/sangue, imunohistoquímico, epigenético⁷⁻¹⁰

EE, esofagite eosinofílica; EO/cap, eosinófilos por campo de alta potência; EREFS, pontuação de referência endoscópica.

1. Lucendo AJ, et al. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:335–58; 2. Schoepfer A, et al. *Dis Esophagus.* 2016;29:959–66; 3. Pannala R, et al. *VideoGIE.* 2022;7:1–20;

4. Visaggi P, et al. Apresentado em: DDW 2022, Virtual/San Diego, CA. 21–24 de maio de 2022. Poster Su1189; 5. Wong S, et al. *JGH Open.* 2020;4:851–5;

6. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13–9; 7. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530; 8. Venkateshaiah SU, et al. *Int J Basic Clin Immunol.* 2021;4:1–8;

9. Sarbinowska J, et al. *Biomolecules.* 2021;11:890; 10. Bhardwaj N, et al. *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720953378.