

# Melhorar os resultados dos doentes com esofagite eosinofílica: o que nos dizem os dados da AAAAI 2022?

**Dr. Evan Dellon**

University of North Carolina  
School of Medicine, Chapel Hill,  
NC, EUA



# 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 pela 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 atividades da touchIME®*
- *A USF Health e a touchIME® não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*



# Objetivos de aprendizagem

- Resumir as recentes evidências clínicas sobre a complexa fisiopatologia e manifestações da EE
- Descrever a natureza crónica da EE e o impacto na qualidade de vida do doente
- Avaliar os dados mais recentes sobre os tratamentos emergentes para a EE e o seu impacto na prática clínica

AAAAI 2022



## Fisiopatologia complexa e manifestações da EE

# Fatores perinatais e risco de desenvolvimento de EE

Kurt G, et al.



Um estudo prospectivo à escala nacional que utiliza registos de saúde e administrativos dinamarqueses para investigar o impacto das exposições perinatais sobre o risco de EE



Anos de nascimento  
1997–2018



Controlo de casos  
compatíveis com  
sexo/idade (1:10)

Todos os casos pediátricos de EE na Dinamarca



Casos  
n=393

Controlos  
n=3659

Após exclusões para dados em falta  
(n=23 casos e n=501 controlos)

Evidência  
mais forte  
de associação  
com EE



Idade gestacional  
RP ajustado: 2,5  
(IC 95%: 1,5–4,0)



Internamento  
na UCIN  
RP ajustado: 2,4  
(IC 95%: 1,1–5,5)

Tendência  
para associação  
com EE



Complicações da gravidez  
RP ajustado: 1,4 (IC 95%: 1,0–1,8)

Nenhuma  
evidência para  
associação com EE



Peso para a  
idade gestacional



Parto por  
cesariana

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

# Incidência de alergia pediátrica numa coorte de nascimento de vários estados

Gabryszewski S, et al.



Para examinar as taxas e as características de alergia numa coorte pediátrica de vários estados



Coorte de dados CER EMR



27 estados dos EUA

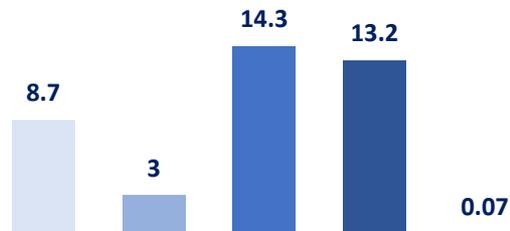


N=366 056

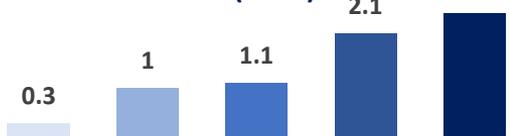
doentes pediátricos com cuidados estabelecidos antes do primeiro aniversário e observados durante  $\geq 2$  anos

## Incidência de manifestações alérgicas

Incidência cumulativa (%)



Incidência máxima (anos)



DA

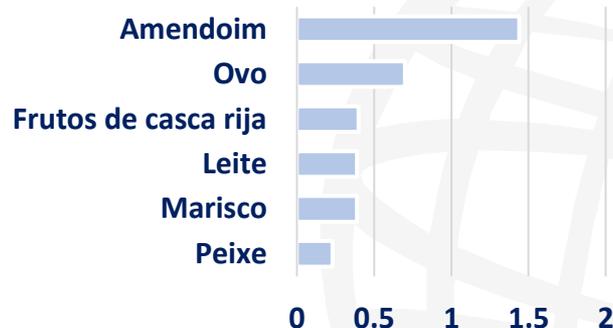
IgE-FA

Asma

RA

EE

## Alergénios alimentares mais comuns (%)



38% dos doentes com EE tinham um historial de IgE-FA

Observou-se uma taxa mais baixa de estudos de IgE-FA face a estudos anteriores e um elevado grau de comorbidade entre IgE-FA e EE

CER, relatório eletrónico colaborativo; DA, dermatite atópica; EE, esofagite eosinofílica; EMR, registo médico eletrónico; IgE-FA, alergia alimentar mediada por IgE; RA, rinite alérgica.

Gabryszewski S, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB227.

# Investigações sobre a função da IgG4 na EE

Masuda M, et al; Erwin E, et al; Li R-C, et al.

## Níveis de FS-IgG4 no plasma e no trato GI superior<sup>1</sup>



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

Doentes submetidos a  
endoscopia superior



A IgG4 mediana para o leite e o trigo estava elevada no plasma e em todo o trato gastrointestinal superior em doentes com EE ativa em comparação com os controlos

## Função de causalidade da IgG4 específica do leite na EE<sup>2</sup>



EE (n=66)  
Controlos não  
EE (n=113)

Doentes pediátricos submetidos a  
esofagogastroduodenoscopia



As associações entre IgG4, sintomas e doença fornecem mais evidência de que o leite é causal para a EE (em contraste com a alergia mediada pela IgE)

## Co-localização de IgG4 e proteínas do leite na EE<sup>3</sup>



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

Doentes submetidos a  
biopsia esofágica  
(coorte de EE da UVA)



Os depósitos de IgG4-leite estavam presentes na EE ativa, mas diminuíram significativamente na remissão e nos controlos. Podem ocorrer interações diretas entre a IgG4 e as proteínas do leite

# Características dos mastócitos esofágicos na EE

Ben-Baruch Morgenstern N, et al.



Examinar as características dos mastócitos esofágicos na EE



EE ativa

EE em remissão histológica

Controlo

histologicamente normal e sem historial de doença esofágica

39 562 células esofágicas individuais analisadas através de sequenciamento do scRNA

~5% MC

- **Expansão dinâmica de MC** identificada em todos os estádios da doença
- **Durante a homeostase, os MC residentes** foram detetados sobretudo na **lâmina própria** e apresentaram um fenótipo quiescente

## Em doentes com EE ativa:

- Os MC assumiram um fenótipo ativado
- Os MC foram importantes produtores de IL-13 esofágica
- Emergiram duas populações adicionais de MC pró-inflamatórios

**População de MC transitória**  
*Não detetada na remissão da doença*

**População de MC persistente**  
*Persistiu apesar da remissão da doença*

Os MC esofágicos incluem populações heterogéneas com assinaturas transcricionais; na EE, assumem um estágio pró-inflamatório

# Estudos pré-clínicos em eosinófilos e EE

Doyle A, et al.; Wright B, et al.

## Papel dos eosinófilos na EE utilizando um modelo de rato transgênico com excesso de IL-33 (EE33)<sup>1</sup>

EE33



- IL-33 (ST2) -/-
- $\Delta$ dbIGATA
- Tratados com CS

- O modelo EE33 dependia da sinalização da IL-33
- Os eosinófilos foram dispensáveis quanto a características patológicas na EE33, incluindo hiperplasia epitelial e incapacidade de prosperar
- A EE33 reagiu a esteroides

## Efeito dos detergentes sobre a função de barreira e a inflamação na EE<sup>2</sup>

**In vitro**

**Culturas ALI EPC2-h-TERT:**



**In vivo**

**Ratinhos masculinos de 8 semanas C57BL/6J:**



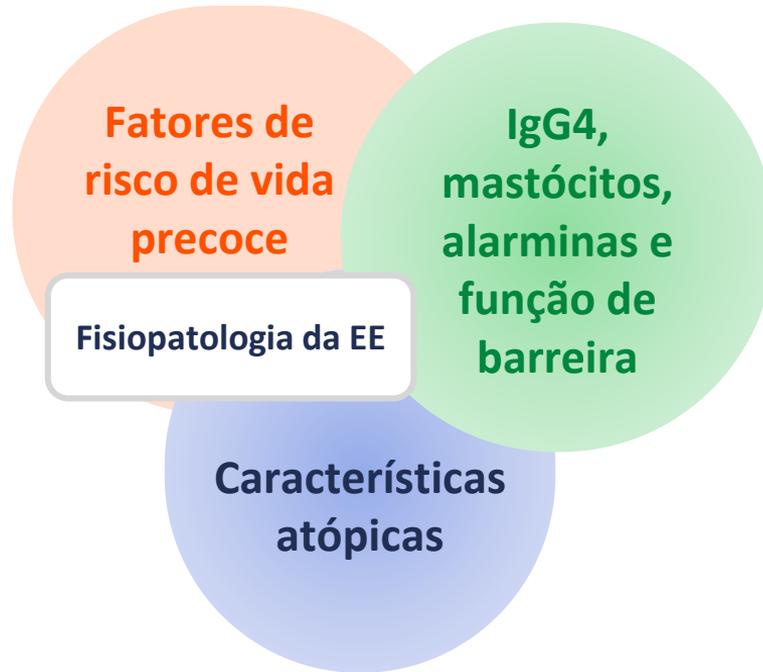
## Após tratamento com SDS vs. meios autônomos

- ↓ função de barreira (TEER) com SDS (5000 ng/ml) vs. meio autônomo a 96 horas ( $p < 0,05$ )
- Aumento de 2,1 vezes na expressão de mRNA IL-33 a 6 horas ( $p < 0,05$ )
- ↓ integridade da barreira dos marcadores

## Ratinhos tratados com SDS

- EE demonstrada

# Resumo





## Natureza crónica da EE e impacto na qualidade de vida dos doentes

# Associação longitudinal de PRO relatados pelas crianças e pelos pais na EE

Aceves S, et al.



Compreender a relação entre os sintomas autorrelatados pela criança e relatados pelos pais e a QdV



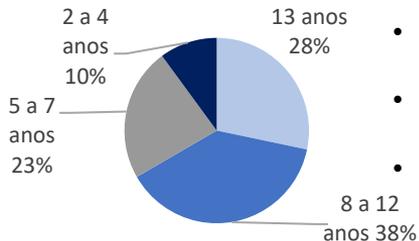
Inscrição em coorte de EE prospectiva multicêntrica



PEESV2.0  
EoE-QL

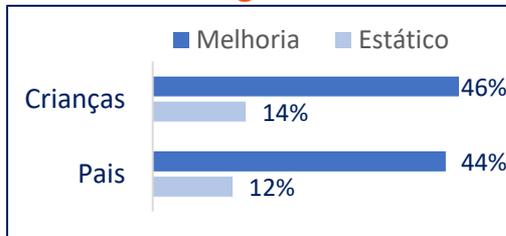
N=292 doentes com EE/pais responderam a 723 questionários ao longo de 4,9 anos

Idade



- 74% do sexo masculino
- 85% caucasianos
- 5% negros

## PEESV2.0 Longitudinal



- Elevada correlação entre PEESV2.0 relatados pelos pais e pelas crianças ( $r=0,83$ )
- Correlação semelhante entre crianças mais novas e mais velhas: 8–12 vs.  $\geq 13$  anos ( $p=0,76$ )

Pontuação total de sintomas autorrelatados

Associado ao sexo ( $p=0,019$ ) e raça ( $p=0,002$ )

Crianças negras e do sexo feminino relataram sintomas piores

Correlacionada nas várias faixas etárias ( $r=0,74$ )

Mais fortemente em crianças de 5 a 7 anos ( $r=0,84$ )

EE-QL de crianças e pais

EE-QL total autorrelatada pelas crianças e relatada pelos pais

Influenciada pelo sexo e pela idade

Correlações moderadas a fortes entre os PEESV2.0 relatados por pais e filhos e EE-QL ao longo do tempo

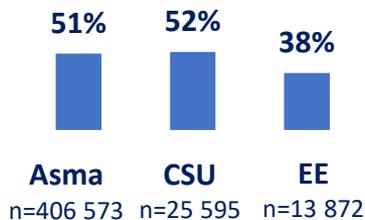
# Carga da doença em doenças eosinofílicas sobrepostas

Kwiatk J, et al.

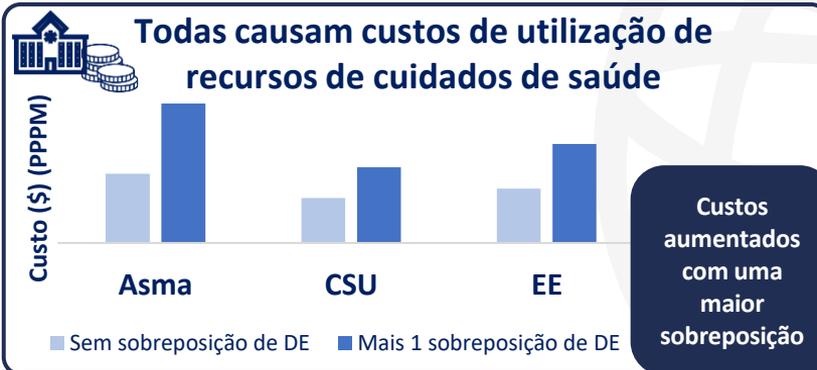


Avaliar a carga da doença em doentes com doenças eosinofílicas sobrepostas, utilizando dados retrospectivos de uma base de dados de reclamações (2014–19): estudo REVEAL

% dos doentes com  
≥1 DE sobreposta



**Em doentes com asma ou CSU:**  
↑ das taxas de sobreposição de DE nos doentes com ↑ dos níveis de bEOS  
**Na EE:**  
↑ bEOS não associada à ↑ da sobreposição de DE



Os doentes com asma, CSU e EE tinham um grau elevado de sobreposição de doenças associadas a eosinófilos. Os doentes com ≥1 DE sobreposta foram associados a uma maior carga de doença do que os doentes sem sobreposição

# Interação entre alergia alimentar e EE

Guarnieri K, et al.



Comparar características de alergias alimentares em pessoas com e sem EE



N=6085 participantes inscritos no registo de doentes FARE

	EE autorrelatada (n=309)	Sem EE (n=5776)
Mulheres	52%	57%
Idade média no diagnóstico de AA	8,13 anos	8,83 anos
Idade média atual	15,37 anos	18,64 anos

Sem diferenças de raça ou etnia

Os participantes com EE comórbida relataram mais alergias alimentares a importantes alérgenos alimentares ( $p=2,00e-30$ ) em comparação àqueles sem EE



↑ **alergia** ao feijão/ervilha, cereais/grãos, ovo, peixe, marisco, fruta, carne, leite, sementes, soja, frutos de casca rija e trigo (todos ajustados para FDR  $p<0,02$ )



↑ **doenças com mediadores alérgicos/imunitários, incluindo rinite alérgica comórbida** ( $p=3,21e-05$  ajustado para FDR) e **asma** (ajustado para FDR  $p=5,79e-08$ )



↑ **anafilaxia** ( $p=1,00e-3$ ) e **utilização hospitalar** ( $p=0,0422$ ), mas não uma maior gravidade subjetiva da reação ( $p=0,2687$ )

Doentes com EE comórbida tinham fenótipo de alergia alimentar mais grave com ↑ número de alergias alimentares, frequência e gravidade da reação, bem como utilização hospitalar face aos doentes sem a doença

# Prevalência de disfagia e impactos alimentares em doentes atópicos

Eid R, et al.



Estudo-piloto para avaliar a prevalência de disfagia e impactação de alimentos em doentes atópicos sem um historial conhecido de EE em comparação com controlos saudáveis



- Estudo controlado por casos
- Doentes adultos com doença alérgica confirmada
- Os participantes responderam ao questionário de disfagia esofágica sucinto validado

Doentes atópicos  n=102

Controlos saudáveis  n=102

Disfagia para alimentos sólidos **28,4%** p<0,001 **2,0%**

Tosse ou asfixia durante a deglutição de alimentos sólidos  $\geq 1$ /semana **43,0%** p<0,001 **2,0%**

Dor/desconforto ao comer alimentos sólidos  $\geq 1$ /semana **34,3%** p<0,001 **3,9%**

Aumento do número de doenças atópicas concomitantes

**RP: 5,27**  
(IC 95%: 1,32–21, p=0,019)  
*Em modelos multivariáveis*

## Impactação de alimentos

Com duração >30 minutos no ano anterior

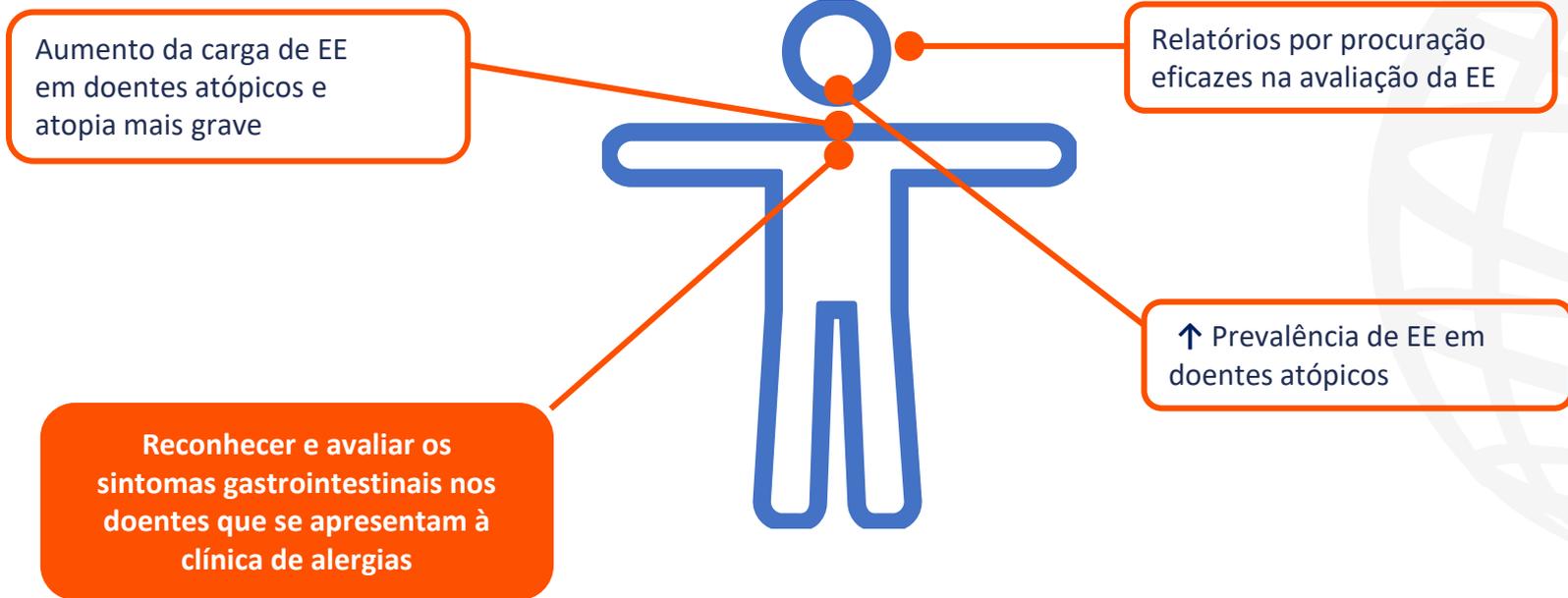


12 doentes atópicos em comparação a 0 controlos saudáveis

Associado ao aumento do risco de disfagia

Dada a elevada prevalência de disfagia, os alergologistas devem identificar os doentes atópicos que podem sofrer de disfagia como parte dos cuidados de rotina

# Resumo

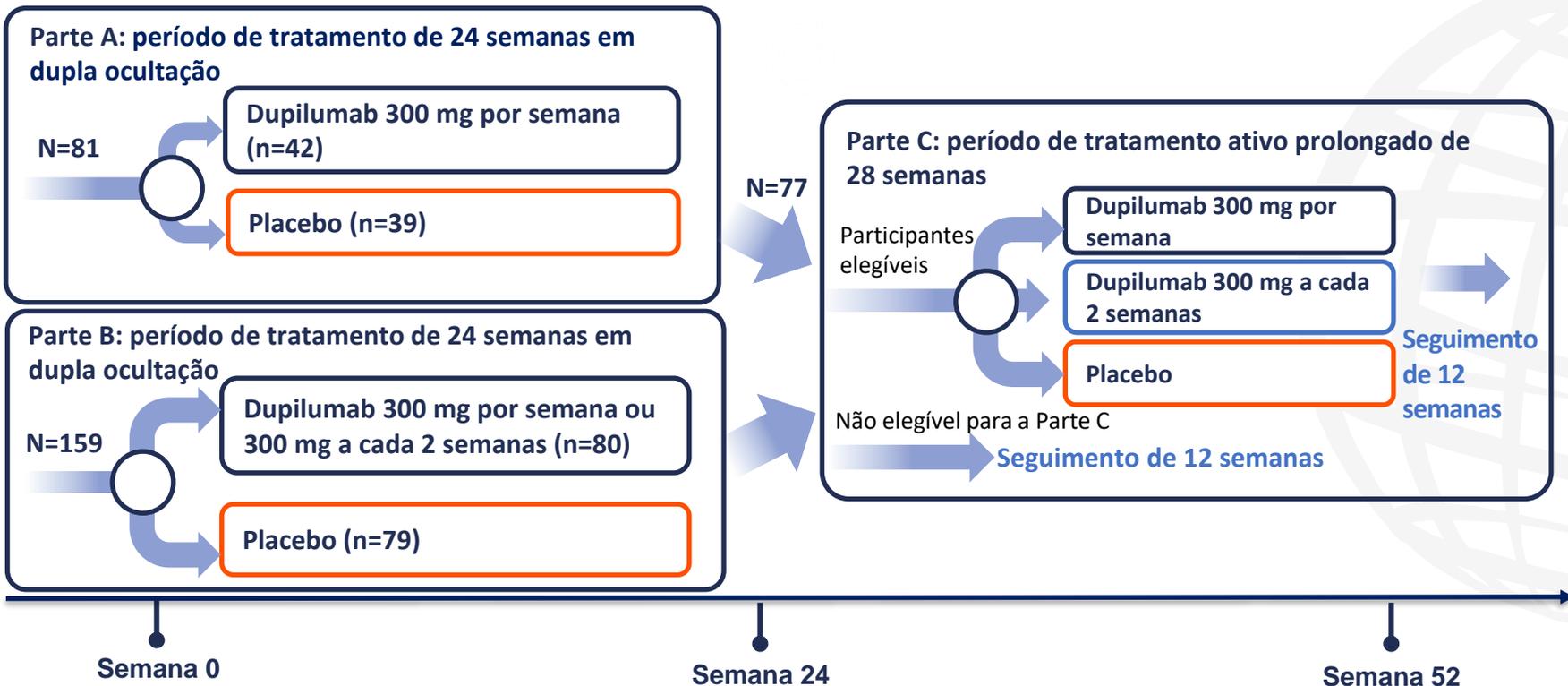




## Tratamentos emergentes para a EE e o seu impacto na prática clínica

# LIBERTY EoE TREET: dupilumab em adolescentes/adultos com EE

Ensaio de fase III controlado por placebo em três partes (NCT03633617)<sup>1,2</sup>



EE, esofagite eosinofílica.

1. ClinicalTrials.gov. 2021. Disponível em: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617) (acedido a 15 de março de 2022); 2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312.

# LIBERTY EoE TREET: resultados da Parte B do estudo (clínicos e histológicos) na semana 24

Rothenberg M, et al.

## Resultados de eficácia

Alcançada a remissão histológica

58,8% de dupilumab vs. 6,3% de placebo ( $p < 0,0001$ )

23,78 pontos de melhoria para o dupilumab vs. 13,86 para o placebo ( $p < 0,0001$ )

Alteração absoluta na pontuação DSQ

O dupilumab semanal vs. placebo demonstrou melhorias estatisticamente significativas nos sintomas da EE, com uma maior proporção de doentes a alcançar a remissão histológica, com um perfil de segurança aceitável

Dados demográficos/atividade da doença semelhantes no início do estudo para os grupos de dupilumab/placebo

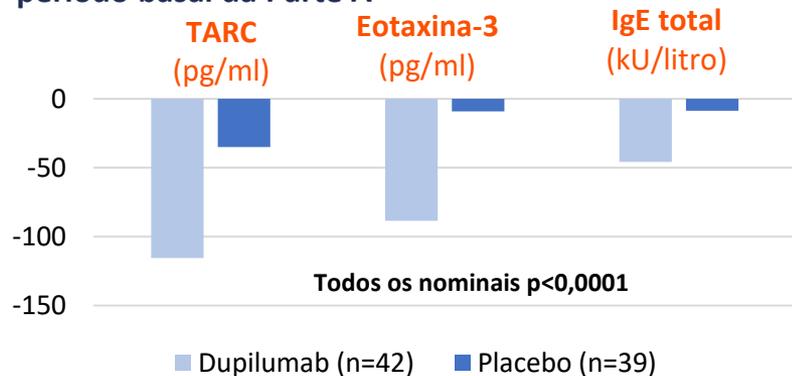
## Segurança

EAET	Dupilumab (%)	Placebo (%)
Geral	83,8	70,5
Mais frequente:		
Reações no local da injeção	37,5	33,3
Febre	6,3	1,3
Nenhum óbito registado		

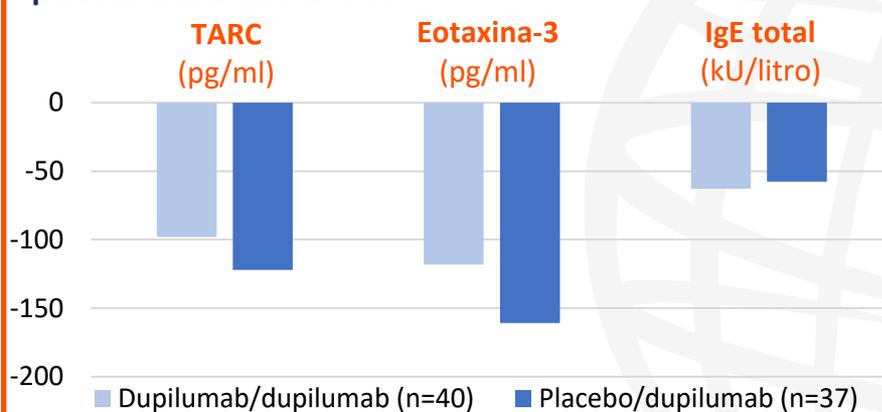
# LIBERTY EoE TREET: efeito nos biomarcadores da inflamação de tipo 2

Rothenberg M, et al.

Parte A (semana 24): Alteração média em relação ao período basal da Parte A



Parte C (semana 52): Alteração média em relação ao período basal da Parte A



O dupilumab reduziu os níveis dos biomarcadores da inflamação de tipo 2 em doentes com EE ao longo de 24 semanas e manteve-se até às 52 semanas, consistente com a avaliação prévia na EE e outras doenças inflamatórias de tipo 2

# Dupilumab na EE quando utilizado em outras indicações aprovadas

Spergel B, et al.



Análise retrospectiva das fichas clínicas de doentes aos quais foi receitado dupilumab mais diagnóstico clínico de EE



Children's Hospital of Philadelphia



## Recolha de dados

- Dados demográficos
- Histologia
- Pontuações dos sintomas (PEESS)
- Medicamentos e dieta atuais



N=45

- 33 do sexo masculino
- 35 caucasianos
- 6 negros
- 3 hispânicos
- 1 asiático

## Motivo da receita de dupilumab

 Asma (n=11)

 Pólipos nasais (n=3)

 DA (n=27)

 Uso compassivo (n=4)

Histologia	14/16 doentes <8 eos/hpf	Melhoria geral: antes: 50,9 a depois: 4,1 eos/hpf
Melhoria dos sintomas	28/28 doentes	6 doentes não tinham sintomas antes de iniciarem o dupilumab
Redução dos medicamentos EE/ expansão da dieta	29/29 doentes	
Melhoria da doença clínica (prescrição do dupilumab)	39/41 doentes	

**O dupilumab parece ser eficaz no controlo da  
doença atópica primária**

# Combinação de terapias biológicas em doenças alérgicas

Pitlick M, Pongdee T.



Análise retrospectiva das fichas clínicas de doentes que tinham recebido vários agentes biológicos



**Mayo Clinic**

De 01/01/2015 a 31/07/2021

**N=25 doentes adultos** tratados com, pelo menos, dois agentes biológicos em simultâneo



**Recolha de dados**

- Dados demográficos
- Indicações clínicas e resposta
- Duração do tratamento
- Eventos adversos



Duração média da combinação de utilização biológica: 20,5 meses

Combinação biológica	Doentes
Omalizumab + mepolizumab	11
Omalizumab + dupilumab	6
Omalizumab + benralizumab	4
Mepolizumab + dupilumab	3
Omalizumab + dupilumab + mepolizumab	1

- **5 combinações biológicas diferentes que tratam 12 combinações diferentes de doenças**
- **A asma foi a doença mais frequente tratada com vários agentes biológicos**



**15/25 doentes** relataram melhoria dos sintomas  
**Não foram observados efeitos adversos**

**A utilização simultânea de múltiplos agentes biológicos foi bem tolerada, mas requer estudos sistemáticos a longo prazo para avaliar esta abordagem**

# Dias de disfagia como medida alternativa de resposta clínica de EE

Hirano I, et al.



Análise ad hoc (estudo HEROES) para avaliar a utilização do tratamento com cendakimab em doentes com EE para determinar a validade de DD como medida alternativa de resposta clínica da EE



DD definido como uma resposta “sim” a: durante qualquer refeição de hoje, a comida desceu lentamente ou ficou presa na garganta ou no peito?

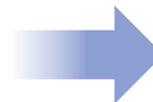
Diferenças  
LSM nos DD  
na semana 16

## Todos os doentes

- Significativo para cendakimab 360 mg vs. placebo ( $p=0,0115$ )
- Sem importância para cendakimab 180 mg vs. placebo

## Doentes não refratários a esteroides

- Sem importância para o cendakimab vs. placebo (180 mg,  $p=0,8263$ ; 360 mg,  $p=0,3552$ )



## Doentes refratários a esteroides

Maior significado para doentes refratários a esteroides ( $p=0,0079$ )

Os DD são clinicamente relevantes e facilmente interpretados. Os DD podem fornecer um resultado clínico sensível e reativo na investigação da EE, incluindo em doentes com doença refratária a esteroides

# Monitorização da inflamação esofágica na EE durante o tratamento

Ackerman S, et al.



Monitorizar longitudinalmente as respostas mucosas ao tratamento na EE, utilizando um instrumento minimamente invasivo validado



- 15 doentes com EE (7 crianças, 8 adultos)
- Submetidos a  $\geq 2$  EST (até 6)
- Tratamento (diets de eliminação ou TCS)
- Biopsia e valores histológicos de eosinófilos para avaliar as respostas ao tratamento

## Teste EST de 1 hora

- Cápsula com cordão engolida
- Quantifica a inflamação esofágica na EE ativa ou remissão

## O EEScore

- Probabilidade (intervalo 0–1)
- Doença ativa:  $\geq 15$  eos/hpf, EEScore  $\geq 0,53$
- Remissão:  $< 15$  eos/hpf, EEScore  $< 0,53$

## Biomarcadores do EST associados aos eosinófilos

Valores de eotaxina-3 e MBP-1 correlacionados significativamente com a atividade da doença EE antes e após o tratamento

### O EEScore



Identificou corretamente doentes com doença ativa vs. doentes em remissões associadas ao tratamento (7/8 adultos, 7/7 crianças, 93,3% dos doentes)

Correlacionado significativamente com a atividade da doença EE antes e após o tratamento (eos/hpf máximo)



Os biomarcadores captados pelo teste EST de 1 hora e o EEScore estão correlacionados com as alterações na inflamação eosinofílica esofágica e refletiram o estado da doença EE durante o tratamento

# Resumo

**Tratamentos  
biológicos emergentes**

**Combinação de  
agentes biológicos**

**Ferramentas de  
monitorização**

**Tratamento  
da EE**

- Segurança e eficácia demonstradas com dupilumab
- Potencial para tratar várias doenças atópicas
- Dias de disfagia e instrumentos não invasivos