

Exploração da esofagite eosinofílica: de que forma é que a gestão multidisciplinar pode melhorar os resultados?

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*

Painel de especialistas



Prof. Jonathan Spergel
Children's Hospital of
Philadelphia, Filadélfia,
EUA



Prof. Arjan Bredenoord
Amsterdam University Medical
Center, Amesterdão,
Países Baixos



Dr. Isabel Skypala
Royal Brompton and Harefield NHS
Foundation Trust, Londres,
Reino Unido



Ordem de trabalhos

Fisiopatologia da EE: o que vemos nos doentes?

Sintomas da EE: qual é o fardo para os doentes?

Gestão da EE: que opções estão a surgir para os doentes?

Conversa n.º 1

Fisiopatologia da EE: o que vemos nos doentes?

Prof. Jonathan Spergel
Alergologista/imunologista



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterologista



Fatores ambientais e genéticos que contribuem para o desenvolvimento da EE



~3:1 proporção de homens/mulheres¹



Foram identificados **mais de 30 genes candidatos**, afetando principalmente a função de barreira epitelial ou a resposta imunitária mediada por Th2^{2,3}

Frequência da EE em gêmeos e irmãos em comparação com a prevalência na população geral⁴

41% gêmeos monozigóticos

22% gêmeos dizigóticos

2,4% irmãos

5,5/10 000 população geral

Fatores de risco ambientais associados à EE

- Parto pré-termo¹
- Parto por cesariana^{1,5}
- Amamentação com suplemento^{1,5}
- Internamento na UCI neonatal^{1,5}
- Uso de antibióticos ou medicamentos antissecretores nos primeiros anos de vida^{1,5}
- Ter animais de estimação com pelo nos primeiros anos de vida⁵
- *Helicobacter pylori*

EE, esofagite eosinofílica; Th2, célula T auxiliar do tipo 2; UCI, unidade de cuidados intensivos.

1. Lucendo AJ, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2022;15:1–16; 2. Lyles J, Rothenberg M. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:46–53; 3. Muir A, Falk GW. *JAMA.* 2021;326:1310–18;

4. Alexander ES, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1084–92; 5. Jensen ET, Dellon ES. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:32–40.

Fisiopatologia da EE¹⁻⁵

Alergênicos alimentares, aeroalergênicos, microrganismos

Fatores adicionais que aumentam a suscetibilidade da doença

- Atopia
- Fatores genéticos
- Fatores ambientais



IL-25, IL-33, TSLP

Retorno, retenção e ativação de células



IL-4, IL-13

IL-5

Eotaxina-3

Recrutamento e infiltração de granulócitos



TGF-β1

TNF-α

Ativação dos fibroblastos, deposição de colagénio, hiperplasia dos músculos lisos e hipercontratilidade

Função de barreira reduzida

Hiperplasia das células basais, dilatação dos espaços intracelulares que pode contribuir para alterações da permeabilidade da mucosa e infiltração das células imunitárias

Sulcos, exsudados brancos, edema, anéis concêntricos, cisalhamento longitudinal, estenoses, fibrose

IL-5Rα, recetor α da IL-5; ILC2, células linfoides inatas de tipo 2; Siglec-8, lectina Ig com ligação ao ácido siálico 8; SP1R, recetor de fosfato de esfingosina-1; TGF-β, fator transformador de crescimento β; Th2, células T auxiliares de tipo 2; TNF-α, Fator de necrose tumoral α; TSLP, linfopoiétina estromal tímica.
1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310–18; 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.

Conversa n.º 2

Sintomas da EE: qual é o fardo para os doentes?

Prof. Jonathan Spergel
Alergologista/imunologista



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterologista



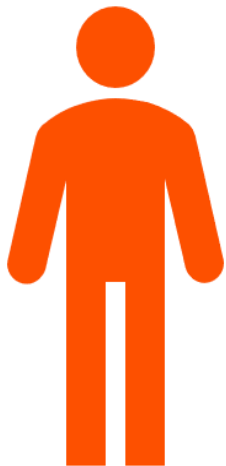
Dr. Isabel Skypala
Nutricionista



Caso clínico – Martin

HISTÓRICO DO DOENTE

- Sexo masculino, 33 anos de idade
- Histórico pessoal de rinite e asma, diagnosticado no final da adolescência
- Histórico familiar de alergia e asma
- Não fumador, bebe socialmente
- Apresenta-se nas urgências com impactação de alimentos
- Nos últimos 5 anos, a disfagia tornou-se mais grave e, frequentemente, sofre de azia ao comer
- Relata adaptar os seus hábitos alimentares para tentar reduzir futuras impactações e ter medo de comer alimentos sólidos
- Os sintomas estão a afetar o estado de espírito e a vida social



EXAME CLÍNICO

Endoscopia:

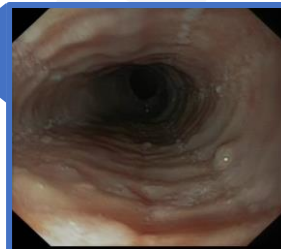
- Exsudados brancos
- Edema da mucosa com vários anéis
- Sulcos verticais lineares na mucosa esofágica

Biópsia:

- Eosinófilos: até 48/hpf

Análises ao sangue:

- O hemograma completo e os testes bioquímicos básicos estavam normais
- Sem eosinofilia



Resultados da endoscopia

Conversa n.º 3

Gestão da EE: que opções estão a surgir para os doentes?

Prof. Jonathan Spergel
Alergologista/imunologista



Prof. Arjan Bredenoord
Gastroenterologista



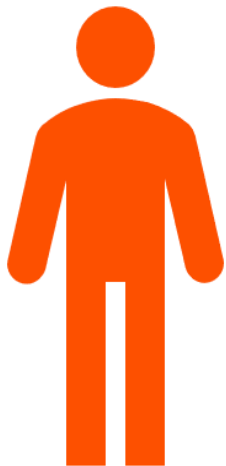
Dr. Isabel Skypala
Nutricionista



Caso clínico – Martin

HISTÓRICO DO DOENTE

- Sexo masculino, 33 anos de idade
- Histórico pessoal de rinite e asma, diagnosticado no final da adolescência
- Histórico familiar de alergia e asma
- Não fumador, bebe socialmente
- Apresenta-se nas urgências com impactação de alimentos
- Nos últimos 5 anos, a disfagia tornou-se mais grave e, frequentemente, sofre de azia ao comer
- Relata adaptar os seus hábitos alimentares para tentar reduzir futuras impactações e ter medo de comer alimentos sólidos
- Os sintomas estão a afetar o estado de espírito e a vida social



EXAME CLÍNICO

Endoscopia:

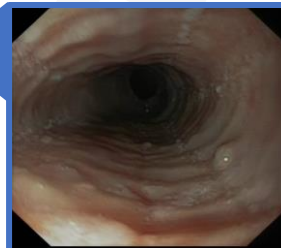
- Exsudados brancos
- Edema da mucosa com vários anéis
- Sulcos verticais lineares na mucosa esofágica

Biópsia:

- Eosinófilos: até 48/hpf

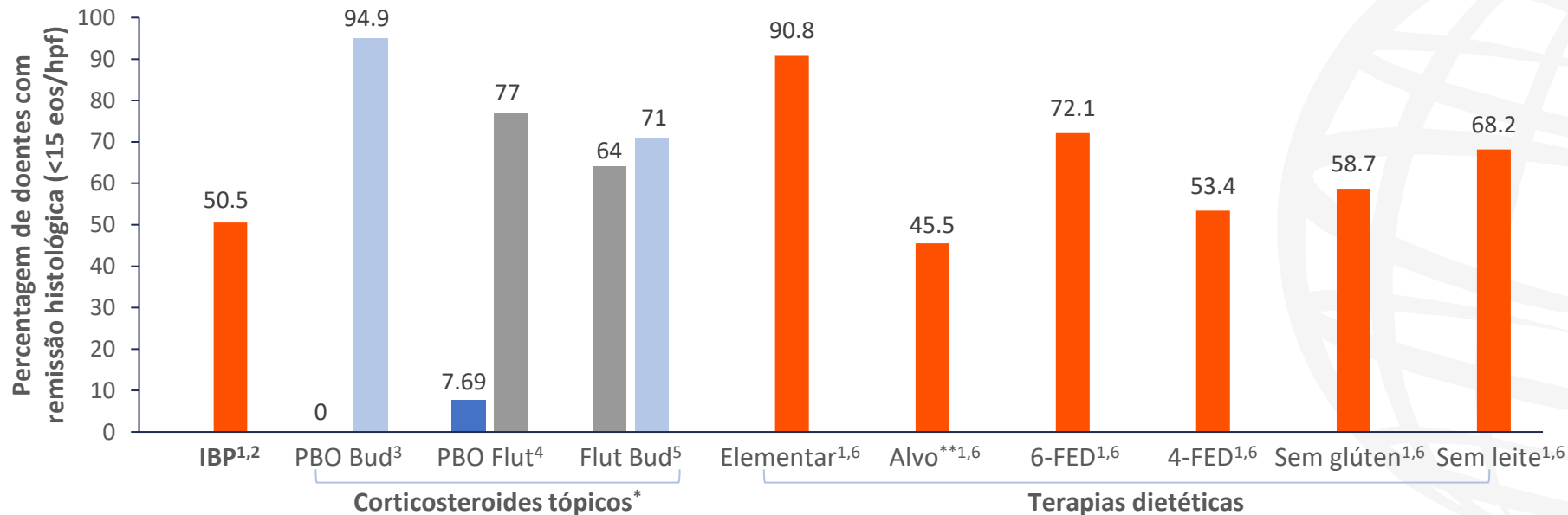
Análises ao sangue:

- O hemograma completo e os testes bioquímicos básicos estavam normais
- Sem eosinofilia



Resultados da endoscopia

Remissão histológica com intervenções terapêuticas na EE



*Os dados relativos à eficácia dos corticosteroides tópicos provêm de ensaios aleatorizados controlados por placebo que diferiram em termos de medicamentos, doses, métodos de administração, mas com cortes homogêneos de <15 eos/hpf que indicam remissão histológica; **Resultado do teste de alergias – eliminação direcionada de alimentos.

Bud, budesonida; EE, esofagite eosinofílica; eos, eosinófilos; 4-FED, dieta de eliminação de quatro alimentos; 6-FED, dieta de eliminação de seis alimentos; flut, fluticasona; hpf, campo de alta potência (high power field); IBP, inibidor da bomba de prótons; PBO, placebo.

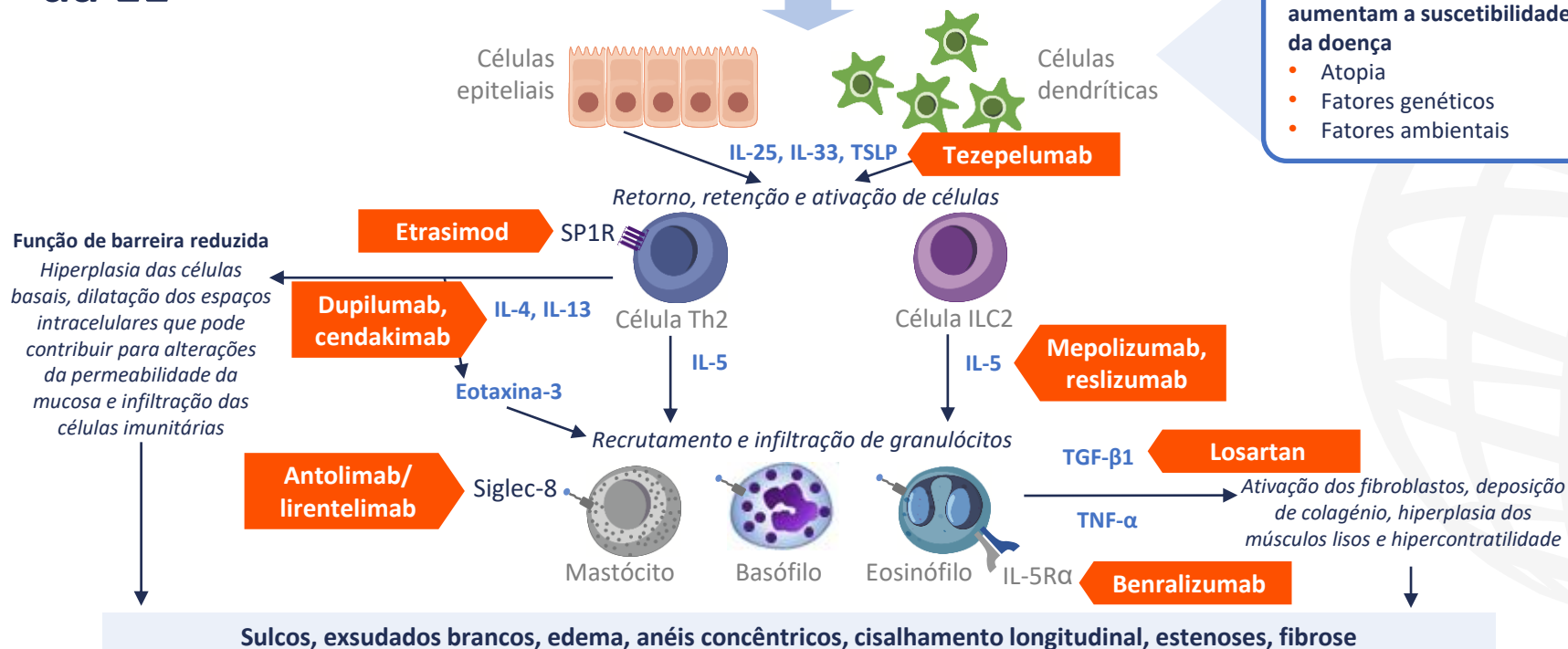
1. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020;14:1–17; 2. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:13–22; 3. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology*. 2019;157:74–86; 4. Butz BK, et al. *Gastroenterology*. 2014;147:324–33; 5. Dellon ES, et al. *Gastroenterology*. 2019;157:65–73; 6. Arias Á, et al. *Gastroenterology*. 2014;146:1639–48.

Agentes em desenvolvimento direcionados para a fisiopatologia da EE¹⁻⁵

Alergênicos alimentares, aeroalergênicos, microrganismos

Fatores adicionais que aumentam a suscetibilidade da doença

- Atopia
- Fatores genéticos
- Fatores ambientais



IL-5Rα, recetor α da IL-5; ILC2, células linfoides inatas de tipo 2; Siglec-8, lectina Ig com ligação ao ácido siálico 8; SP1R, recetor de fosfato de esfingosina-1; TGF-β, fator transformador de crescimento β; Th2, células T auxiliares de tipo 2; TNF-α, Fator de necrose tumoral α; TSLP, linfopoietina estromal tímica.

1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310–18; 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.

Resultados do dupilumab na EE



Análise retrospectiva das fichas clínicas de doentes aos quais foi receitado dupilumab para a doença atópica primária* com um diagnóstico clínico de EE (N=45)¹

Histologia¹ (Seguimento, n=26)	Melhoria geral (pré vs. pós dupilumab): 52,9 versus 4,5 eos/hpf, $p<0,001$ 22 doentes <6 eos/hpf
--	---

Melhoria dos sintomas da EE (Seguimento, n=34)¹	28/28 doentes 6 doentes não tinham sintomas antes de iniciar o dupilumab
---	---

Redução dos medicamentos para EE/expansão da dieta¹	29/29 doentes
---	---------------

O dupilumab melhorou significativamente o controlo histológico da EE, melhorou o controlo sintomático da EE e reduziu a expansão da medicação/dieta da EE, quando iniciado para a doença atópica primária¹



Ensaio de fase III controlado por placebo de três partes (A, B e C) com dupilumab em adolescentes/adultos com EE (LIBERTY EoE TREET, NCT03633617)²

Parte B: doentes aleatorizados para o dupilumab semanal 300 mg (n=80) ou placebo (n=79)²

Resultados clínicos e histológicos na semana 24 com dupilumab vs. placebo:²

Remissão histológica[†]

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

Melhoria da disfagia

Alterações absolutas na média dos mínimos quadrados na pontuação DSQ:
-23,78 vs. -13,86
($p<0,0001$)

Segurança

EADT globais:
83,8% vs. 70,5%
EADT mais frequentes:
reações no local da injeção (37,5% vs. 33,3%),
febre (6,3% vs. 1,3%)

O dupilumab semanal foi associado a melhorias significativas nos sintomas da EE ao longo de 24 semanas vs. placebo, com uma maior proporção de doentes a alcançar uma remissão histológica; o dupilumab apresentou um perfil de segurança aceitável²

*Razão para a prescrição de dupilumab: AD (n=27), asma (n=11), uso compassivo (n=4), pólipos nasais (n=3); [†]Contagem máxima de eosinófilos intraepiteliais de ≤ 6 eos/hpf.

AD, dermatite atópica; DSQ, questionário de sintomas de disfagia (Dysphagia Symptom Questionnaire); EADT, evento adverso decorrente do tratamento; EE, esofagite eosinofílica; hpf, campo de alta potência (high power field).

1. Spergel B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;00:1–5; 2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312.