

**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

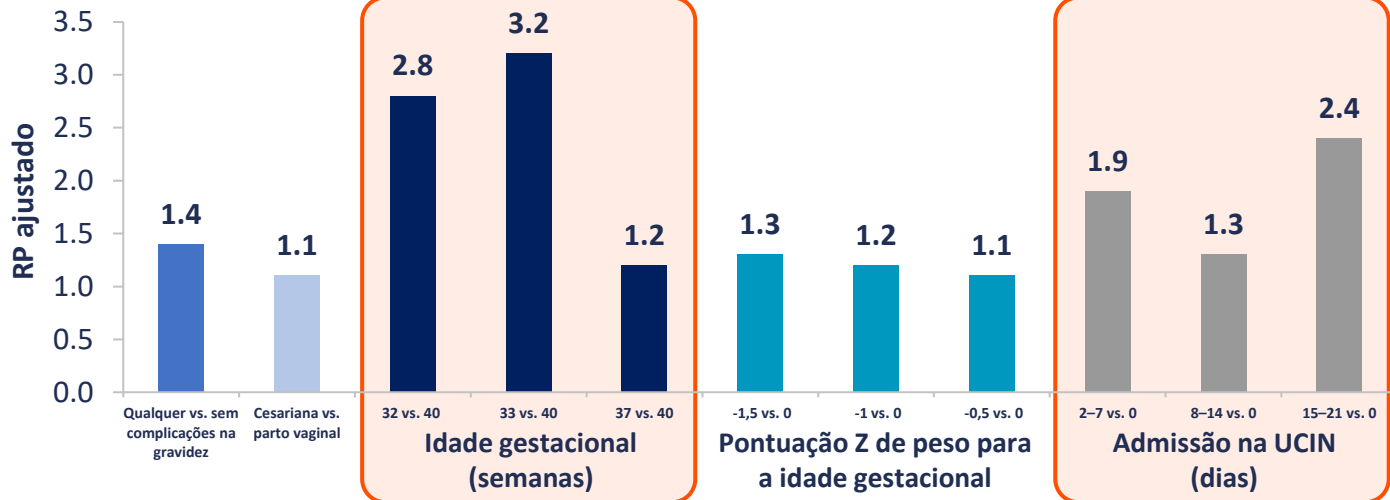


Estudo de controlo de casos da população e do registo na Dinamarca, incluindo todos os doentes pediátricos com EE com nascimentos entre 1997 e 2018



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

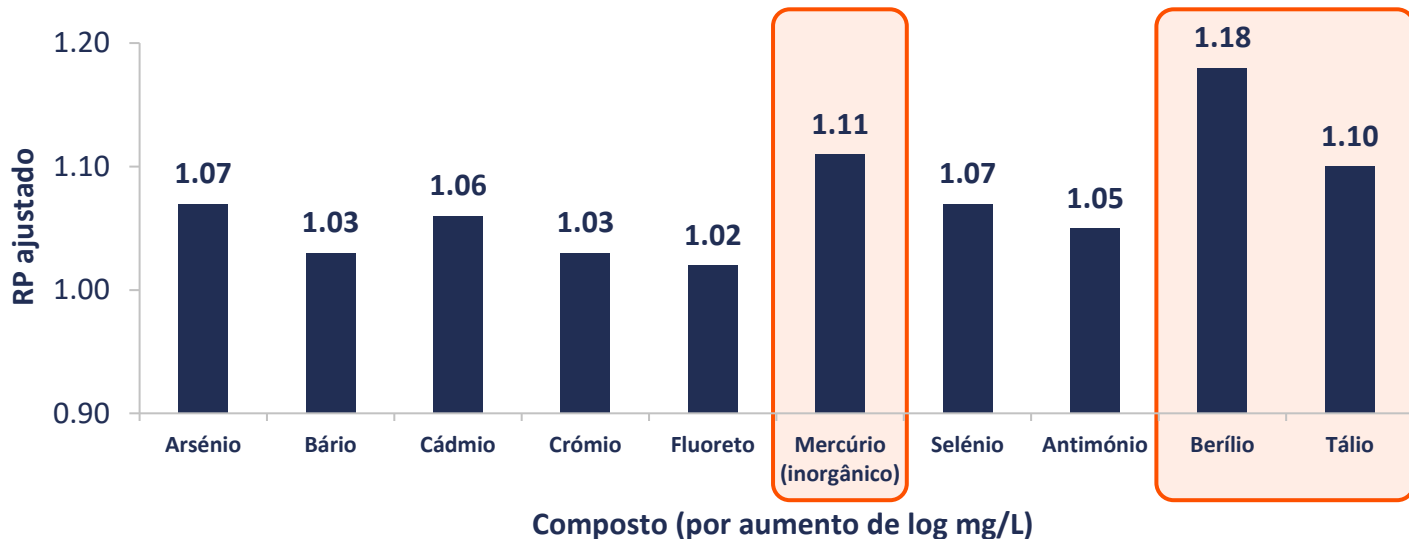


Estudo de caso-controlo baseado nos EUA numa base de dados de patologia de biópsias esofágicas



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.

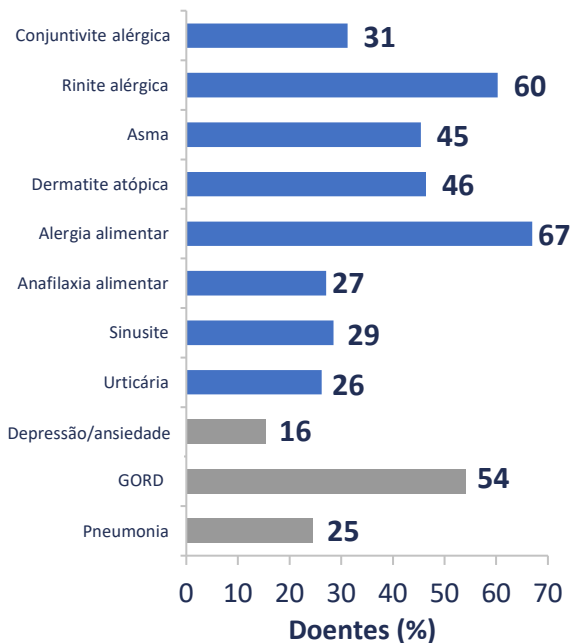
EE, esofagite eosinofílica; RP, rácio de probabilidades.

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

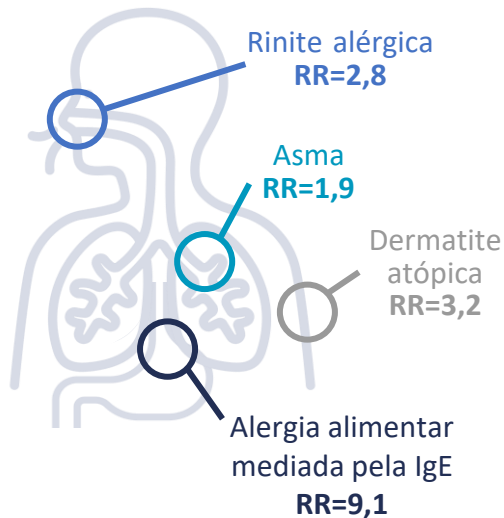
As comorbidades são predominantes em doentes pediátricos e adultos com EE<sup>1</sup>

## Comorbilidades em doentes com EE



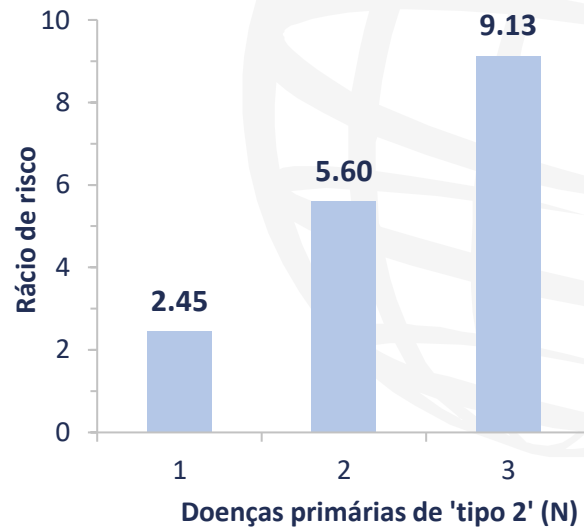
As doenças primárias de tipo 2 aumentam a probabilidade de um diagnóstico de EE secundário<sup>2</sup>

## 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  $\geq 1$  doença alérgica comórbida<sup>2</sup>

## 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<sup>1,2</sup>



Genético



História da família



Ambiental



Imunológico

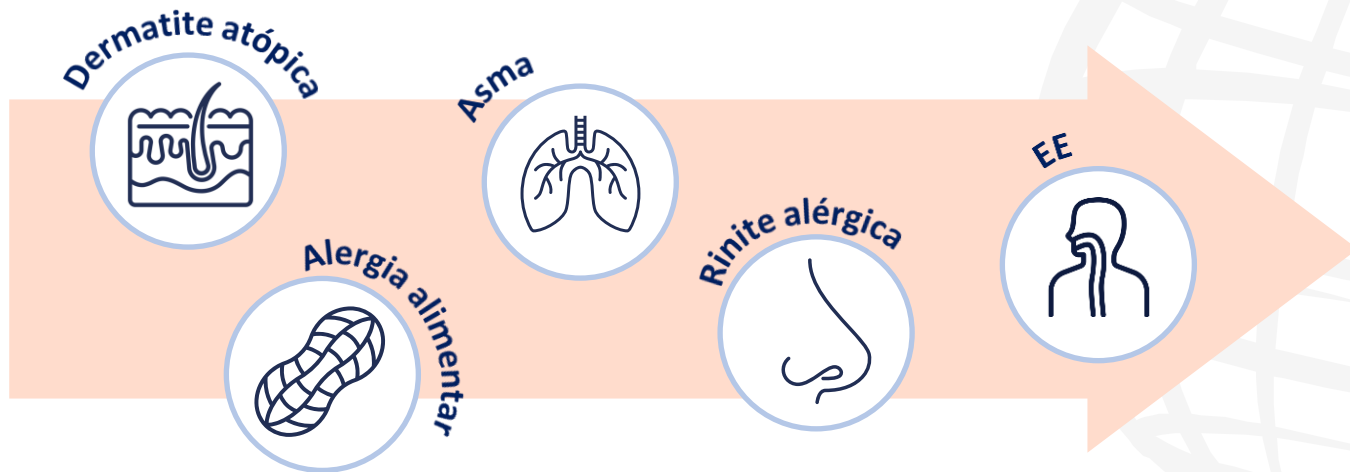


Psicossocial



Microbioma

## Alergia/atópica Março<sup>1,2</sup>



*O número e a sequência das condições atópicas são variáveis<sup>2</sup>*

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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

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

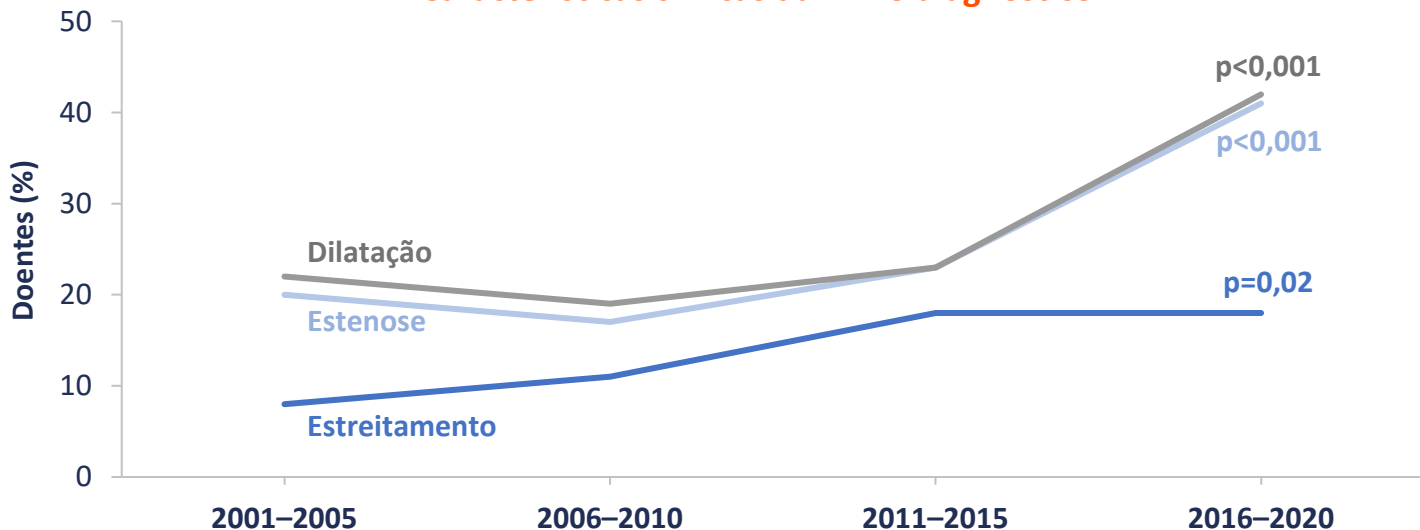


Estudo de coortes retrospectivo de doentes na base de dados clinicopatológica da EE da University of North Carolina



• N=1064 adultos e crianças com EE

## Características clínicas da EE no diagnóstico

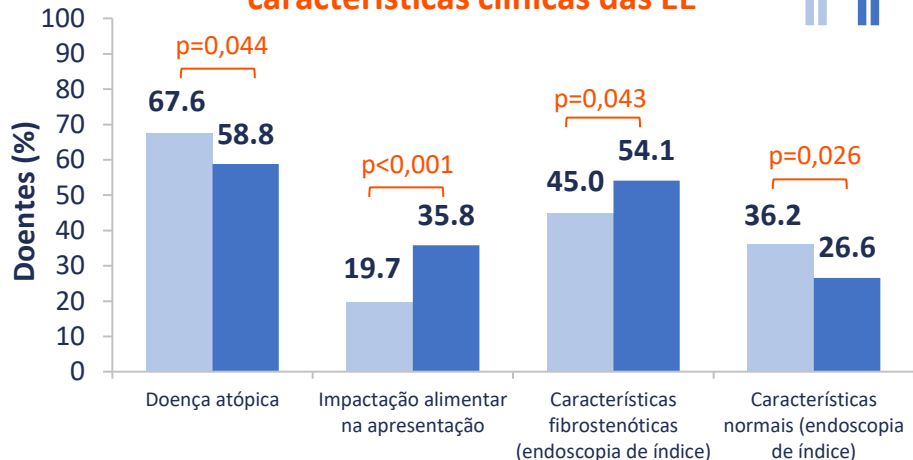


**18% de aumento das probabilidades de estenose anualmente** após contabilizar a idade e a duração dos sintomas antes do diagnóstico (RPa 1,18, IC 95% 1,12-1,23)

# Manifestações clínicas da EE

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

## Diferenças sexuais nas características clínicas das EE

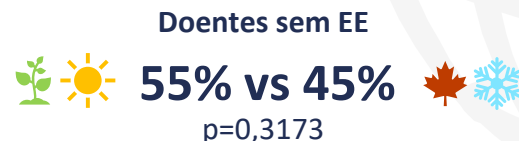


Probabilidades de dilatação, homens vs mulheres: **RP 1,985**, p<0,01

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

## 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 pequenas<sup>1</sup>



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

## Crianças<sup>1</sup>



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

## Adolescentes<sup>2</sup>

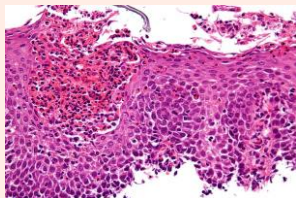


- Disfagia
- Impactações alimentares
- Azia
- Refluxo gastroesofágico

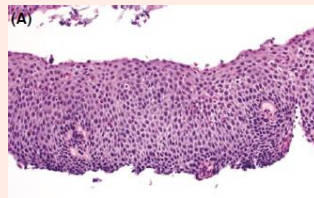
# Manifestações endoscópicas e histopatológicas da EE



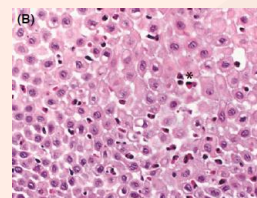
## Descobertas histopatológicas



$\geq 15$  EO/cap<sup>1</sup>  
(necessário para o diagnóstico)



Hiperplasia das células basais<sup>2</sup>



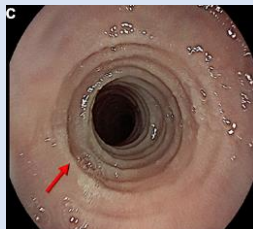
Espaços intercelulares dilatados<sup>2</sup>



## Descobertas endoscópicas (EREFS)



Edema<sup>3</sup>



Anéis concêntricos<sup>3</sup>



Sulcos verticais<sup>4</sup>



Exsudados brancos<sup>4</sup>

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](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 cuidador<sup>1-3</sup>



### Considerações:<sup>2</sup>

- 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<sup>1,3</sup>

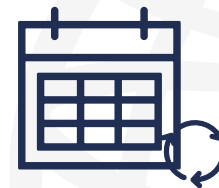
- Eliminação empírica
- Elementar

### Terapia medicamentosa<sup>1,3,4</sup>

- IBP
- TCS
- *Dupilumab*\*

## Passo 3

Rever a resposta clínica e histológica regularmente<sup>1,2</sup>



### Resposta:<sup>1,3,5</sup>

- 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.

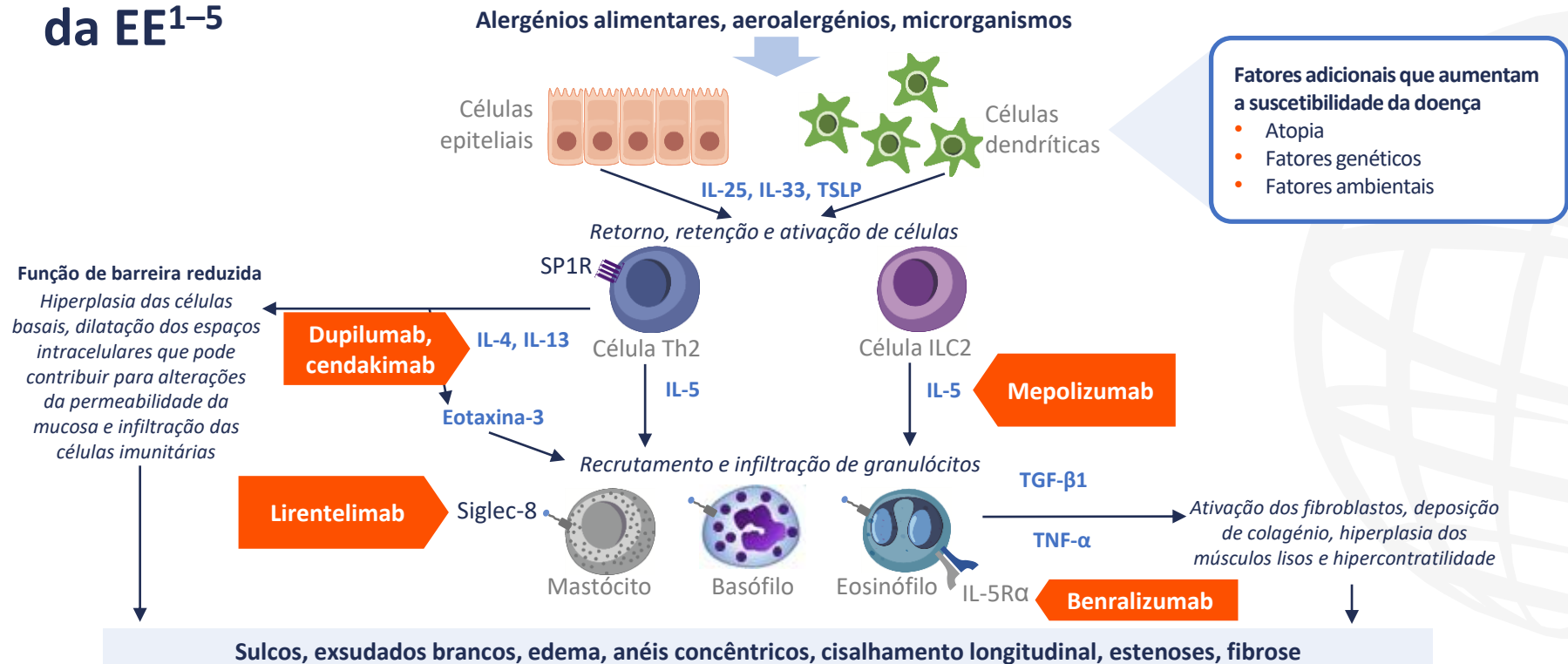
EE, esofagite eosinofílica; FDA, US Food and Drug Administration; IBP, inibidor da bomba de prótons; TCS, corticosteroides tópicos.

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](http://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 EE<sup>1-5</sup>



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)<sup>1,2</sup>

### Clínico/ sintomas

Questionário de sintomas de disfagia (DSQ), Pontuação dos sintomas de EE pediátrica (PEESS) v2.0<sup>2</sup>

## Ferramentas e técnicas de monitorização emergentes

### Histológico/ endoscópico

Endoscopia transnasal, teste de cordas esofágicas, esponja esofágica, imagiologia biofónica, EoEHSS<sup>1-3</sup>

### Funcional

Sonda de imagiologia de lúmen funcional, impedância da mucosa, manometria de alta resolução, ultrassom endoscópico<sup>1-4</sup>

### Biomarcadores

Soro/sangue/urina, imunohistoquímico, epigenético<sup>3,5</sup>

### Clínico/ histológico/ endoscópico

Índice de gravidade da EE (I-SEE)<sup>6</sup>

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

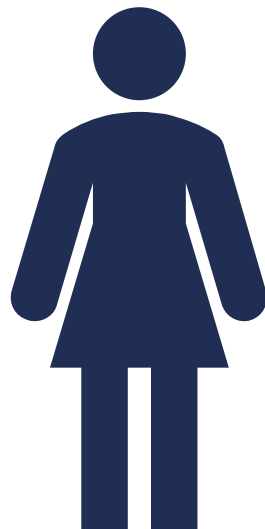
## Apresentação e história

**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

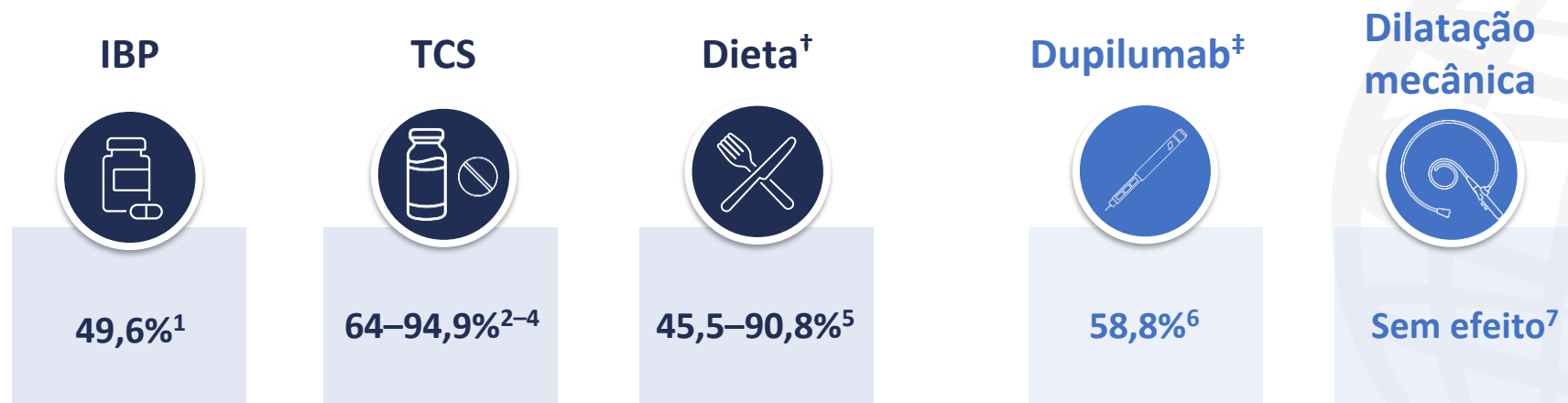


# GORD: um diagnóstico diferencial fundamental para a EE<sup>1,2</sup>

	<b>Característica</b>	<b>EE</b>	<b>GORD</b>
	<b>Sintoma dominante</b>	Disfagia	Azia, regurgitação
	<b>Impactação de alimentos</b>	Comum	Pouco frequente
	<b>Sexo</b>	Predominância masculina (3:1)	Masculino = feminino
	<b>Descobertas endoscópicas</b>	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
	<b>Histologia, EO/cap</b>	≥15	<5
	<b>Etiologia</b>	Resposta imunitária ou mediada por antígeno	Refluxo ácido
	<b>Condições atópicas associadas</b>	Asma alérgica, dermatite atópica e rinite alérgica	Nenhumas
	<b>Teste de pH ambulatorio</b>	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; <sup>†</sup>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; <sup>‡</sup>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**<sup>1,2</sup>

**Fase II:** NCT04682639 (VOYAGE)

Idade: 18–65 anos

Maio de 2023

IL-13



**Cendakimab**<sup>1,2</sup>

**Fase III:** NCT04753697, NCT04991935

Idade: 12–75 anos

Julho de 2024; agosto de 2026

IL-5



**Mepolizumab**<sup>1,2</sup>

**Fase II:** NCT03656380

Idade: 16–75 anos

Julho de 2022

IL-5R $\alpha$



**Benralizumab**<sup>1,2</sup>

**Fase III:** NCT04543409 (MESSINA)

Idade: 12–65 anos

Maio de 2024

Siglec-8



**Lirentelimab**<sup>1,2</sup>

**Fase II/III:** NCT04322708 (KRYPTOS)

Idade: 12–80 anos

Maio de 2022

IL-4R $\alpha$



IL-13R $\alpha$ 1

**Dupilumab**<sup>1,2</sup>

**Fase III:** NCT03633617 (LIBERTY EoE TREET)

Idade:  $\geq$ 12 anos

Julho de 2022

**Fase IV:** NCT05247866

Idade: 6–25 anos

Setembro de 2025

# 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)<sup>1,2</sup>

### Histológico

Biópsia (EO/cap, características adicionais, por exemplo, hiperplasia das células basais)<sup>1,2</sup>

### Endoscopia

EREFS<sup>1,2</sup>

### Qualidade de vida

Instrumento da qualidade de vida da EE adulta (EE-QDV-A)<sup>1,2</sup>

## Ferramentas e técnicas de monitorização emergentes

### Histológico

Teste de cordas, oesophageal sponge<sup>1,2</sup>

### Funcional

Sonda de imagiologia de lúmen funcional, manometria de alta resolução, ultrassom endoscópico<sup>1,3-6</sup>

### Biomarcadores

Soro/sangue, imunohistoquímico, epigenético<sup>7-10</sup>

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.