

**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

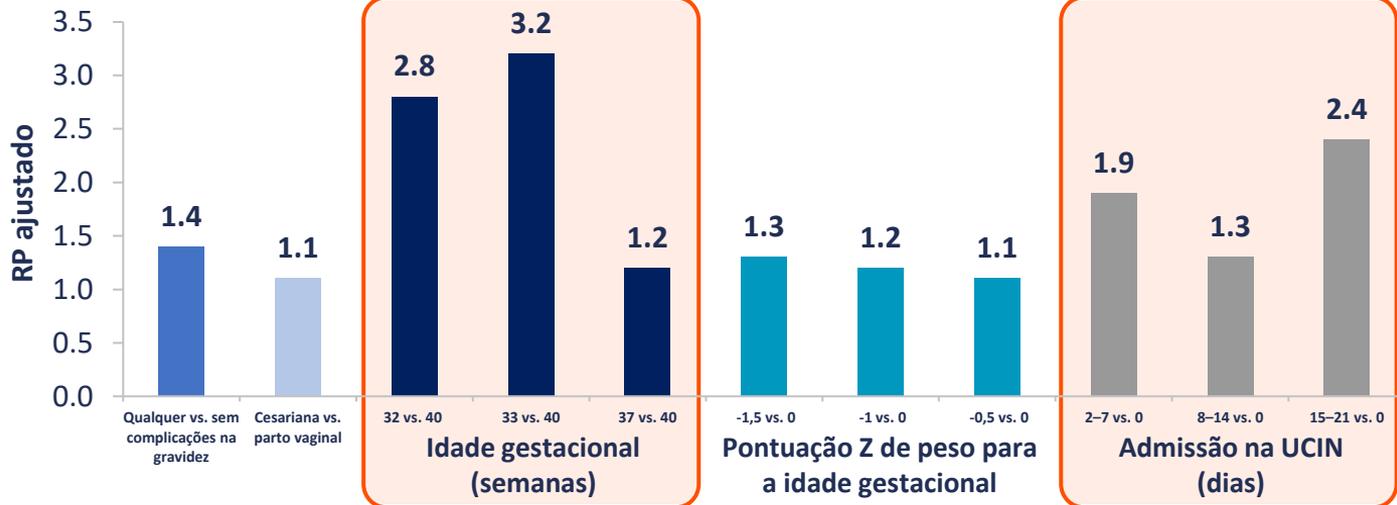


Estudo de controlo de casos da população e do registo na Dinamarca, incluindo todos os doentes pediátricos com EE com nascimentos entre 1997 e 2018



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

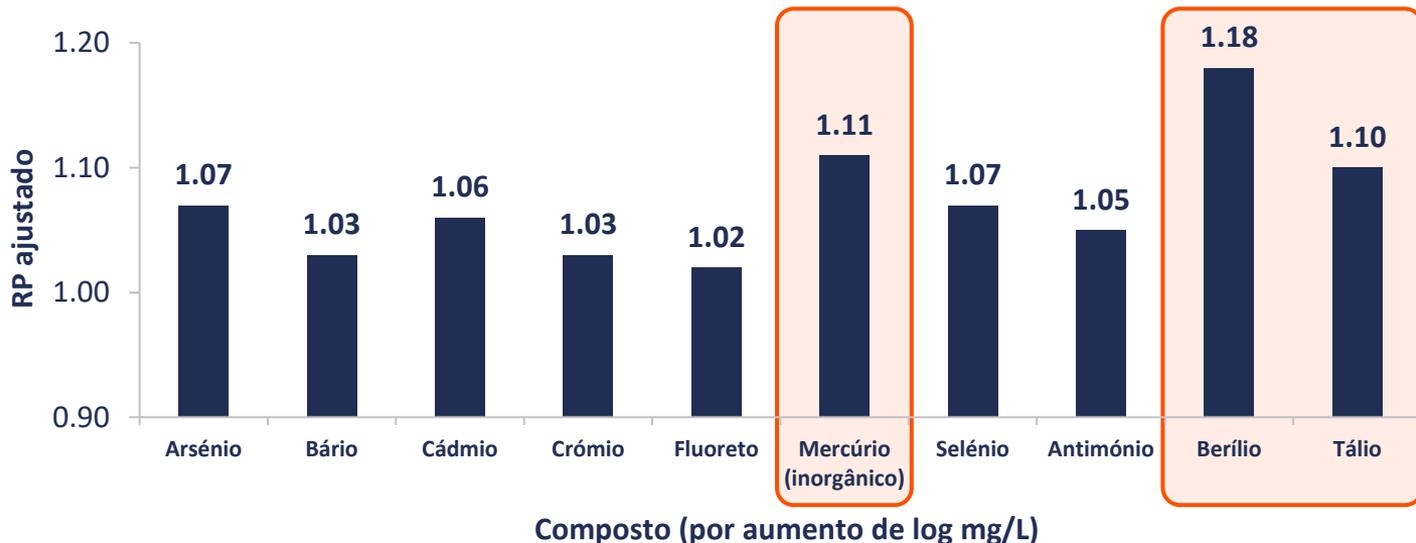


Estudo de caso-controlo baseado nos EUA numa base de dados de patologia de biópsias esofágicas



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.

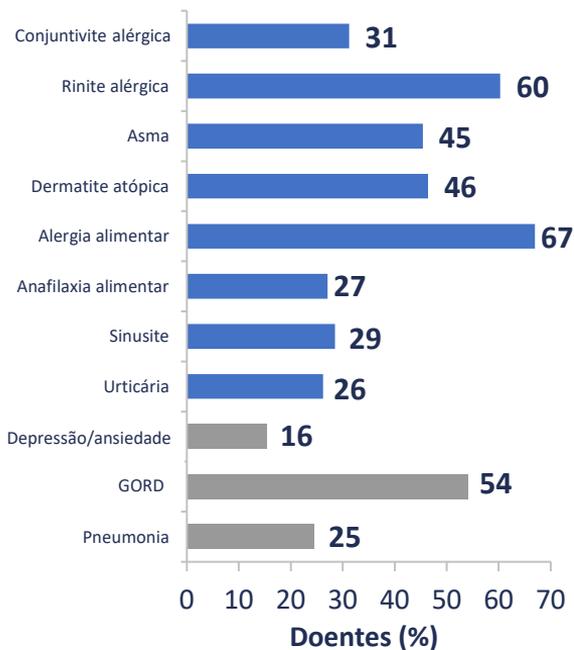
EE, esofagite eosinofílica; RP, rácio de probabilidades.

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

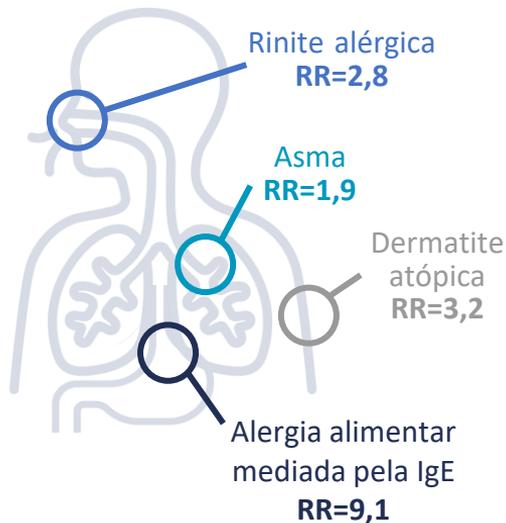
As comorbidades são predominantes em doentes pediátricos e adultos com EE¹

Comorbilidades em doentes com EE



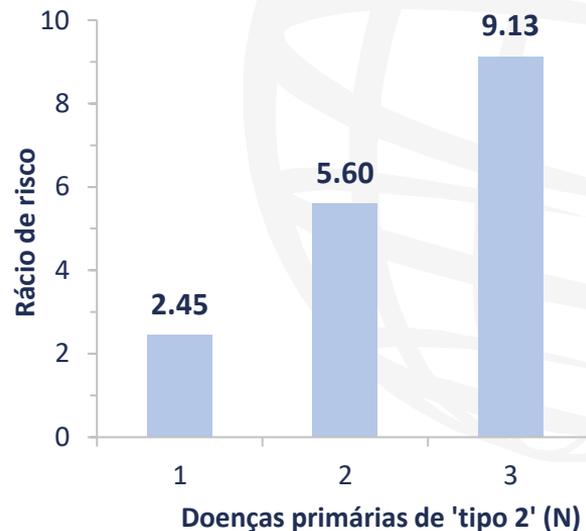
As doenças primárias de tipo 2 aumentam a probabilidade de um diagnóstico de EE secundário²

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.

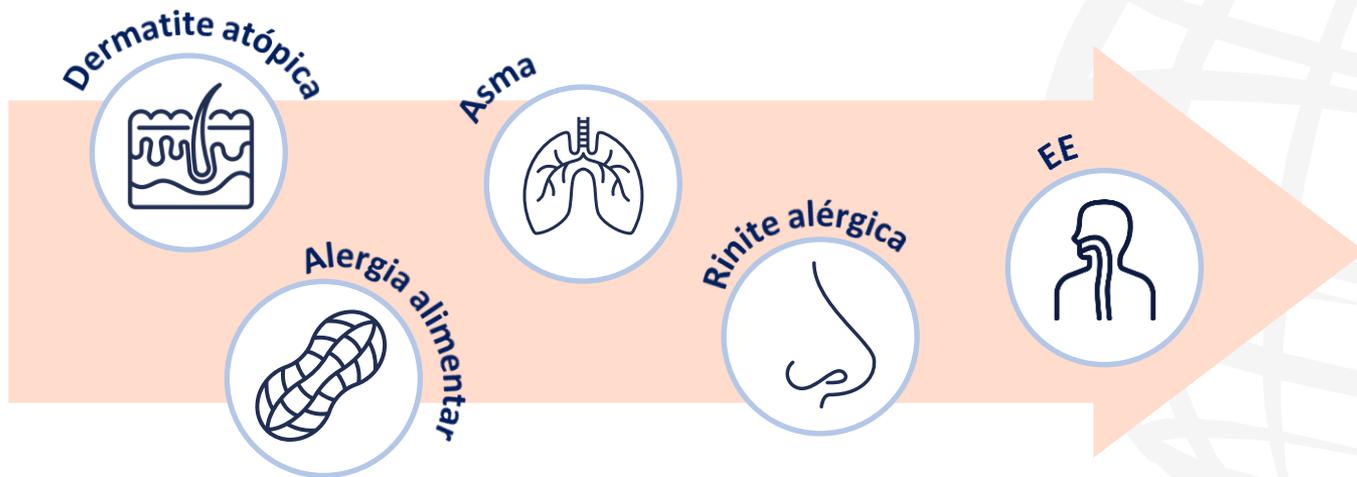
1. Chehade M, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1534-44; 2. Hill DA, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528-33.

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



Detalhes
do estudo



Grupos
de estudo



Principais
descobertas

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

Manifestações clínicas da EE

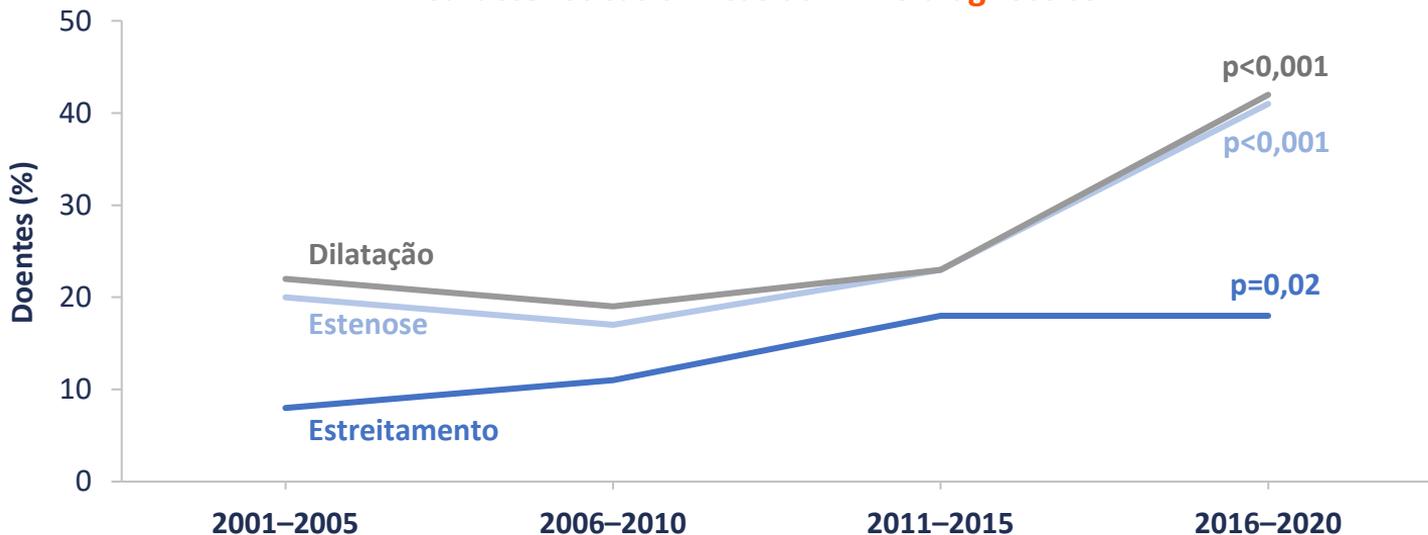


Estudo de coortes retrospectivo de doentes na base de dados clinicopatológica da EE da University of North Carolina



• N=1064 adultos e crianças com EE

Características clínicas da EE no diagnóstico

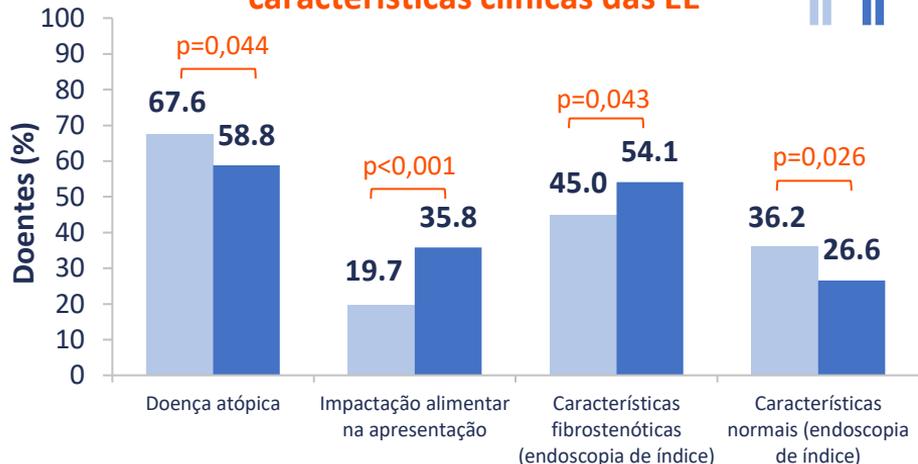


18% de aumento das probabilidades de estenose anualmente após contabilizar a idade e a duração dos sintomas antes do diagnóstico (RPa 1,18, IC 95% 1,12-1,23)

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

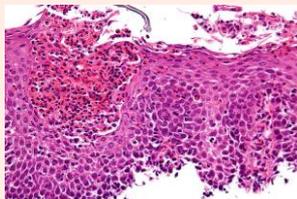


- Disfagia
- Impactações alimentares
- Azia
- Refluxo gastroesofágico

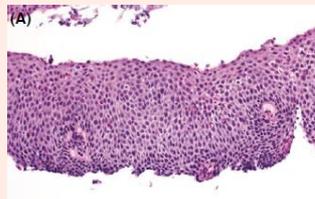
Manifestações endoscópicas e histopatológicas da EE



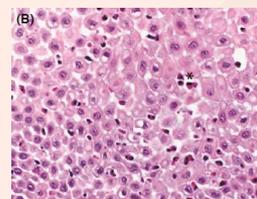
Descobertas histopatológicas



≥ 15 EO/cap¹
(necessário para o diagnóstico)



Hiperplasia das células basais²



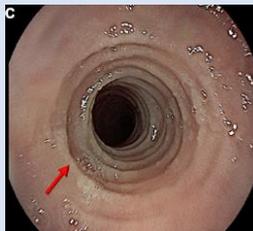
Espaços intercelulares dilatados²



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}

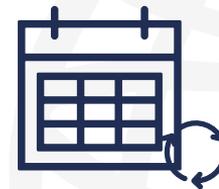
- Eliminação empírica
- Elementar

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.

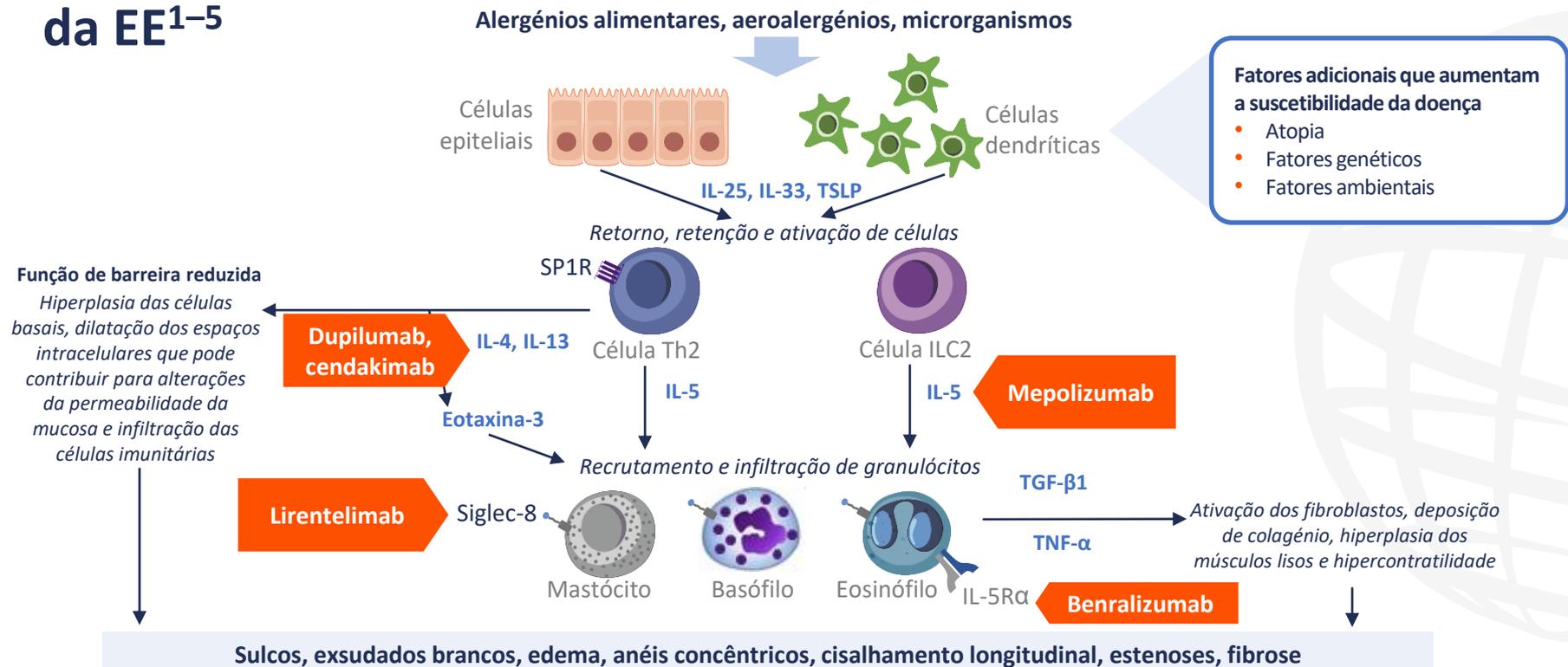
EE, esofagite eosinofílica; FDA, US Food and Drug Administration; IBP, inibidor da bomba de prótons; TCS, corticosteroides tópicos.

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



Fatores adicionais que aumentam a suscetibilidade da doença

- Atopia
- Fatores genéticos
- Fatores ambientais

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

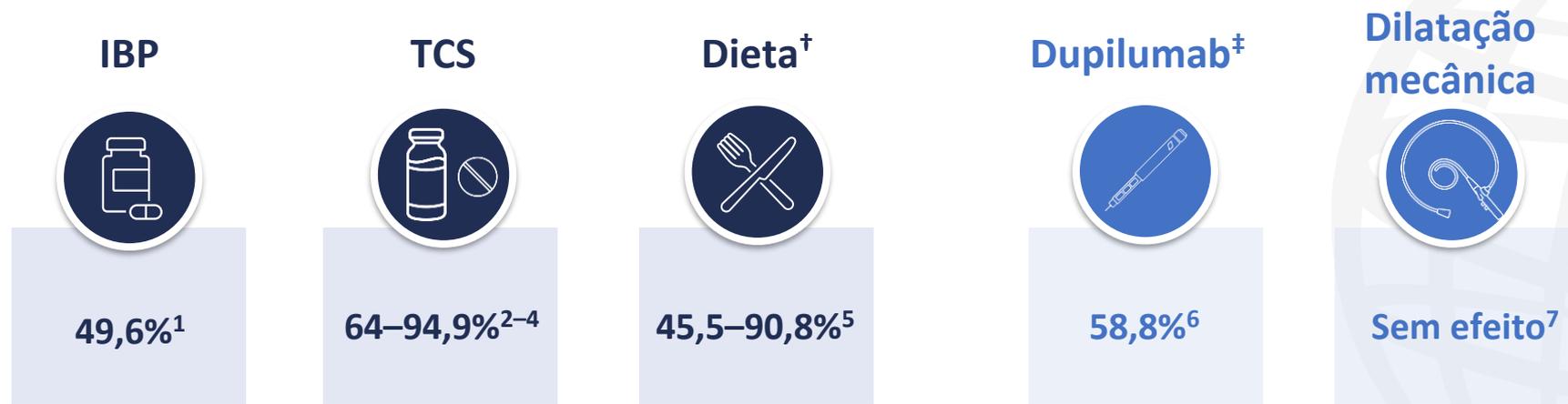


GORD: um diagnóstico diferencial fundamental para a EE^{1,2}

	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

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.