Terapia biológica em esofagite eosinofílica: onde estamos?

A **esofagite eosinofílica (EEo)** é uma doença inflamatória imunomediada **crônica** do esôfago, cuja **prevalência tem aumentado** rapidamente, atingindo atualmente 1 em 3.000 pessoas nos países ocidentais. **Caso não seja tratada adequadamente**, a remodelação progressiva do tecido leva a uma **progressão para doença fibroestenótica**.

Os tratamentos atuais de primeira linha (Figura 1) incluem o uso *off-label* de inibidores da bomba de prótons (IBPs), corticosteroides tópicos reaproveitados de formulações para asma, dietas de eliminação e dilatação esofágica.

Embora sejam modalidades eficazes para o tratamento da EEo, cada um tem eficácia variável e limitações conhecidas, tais como:

- **IBP**: **Resposta histológica estimada em 50.5%** (intervalo de confiança de 95%: 42.2 a 58.7%). Dados são limitados, mas mostram que adultos persistem em remissão após 1 anos de seguimento;
- **Corticóides tópicos**: Até o momento, exigem o uso *off-label* de preparações para asma, tais com engolir propionato de fluticasona de um inalador dosimetrado ou criar uma pasta viscosa com budesonida aquosa e um espessante, como sucralose ou mel.
    - **A remissão clínico-histológica é observada em até 68% dos pacientes**. Deve-se orientar os pacientes para evitar refeições por 30 a 60 minutos após uso da medicação e sobre o risco de candidíase esofágica em até 10 a 20%.
    - **Várias novas formulações** de corticosteróides que

melhoram a ação tópica no esôfago e minimizam o importuno de criar sua própria pasta **estão atualmente sob investigação**. O **comprimido orodispersível de budesonida**, por exemplo, mostrou resultados interessantes (remissão clínico-histológica de 57.6% em 6 semanas e 84.7% em 12 semanas) e **foi aprovado para uso na Europa.**

- **Dieta:**
  - A **dieta elementar** consiste na ingesta exclusiva de fórmulas com aminoácidos livres e tem **resposta** histológica de até **91%**, mas é algo **pouco aplicável na rotina**.
  - Por sua vez, a dieta de eliminação de 6 alimentos (***6-food elimination diet***) é a mais clássica e consiste em retirar os gatilhos mais comuns (laticínios, trigo, ovos, soja, amendoim e nozes, peixes e mariscos) por 6 semanas. A partir de então, realiza-se nova endoscopia com reintrodução sistemática de cada um dos grupos por 6 semanas e nova endoscopia, na tentativa de identificar o alimento associado.
    - Apesar de **complexa**, estudos demonstram **remissão histológica em até 70%** dos pacientes, com remissão a longo prazo caso mantenha a restrição de forma adequada.

  - Na tentativa de evitar tantas endoscopias e restrições, há variações desta dieta: *4-food elimination diet* (laticínios, trigo, ovos e soja) e *2-food elimination diet* (lacticínios e trigo), com taxa de remissão clínico-histológica de 54 e 43%, respectivamente.

Figura 1: Fluxograma de opções para tratamento de esofagite eosinofílica. No contexto apropriado, dilatação endoscópica também pode ser necessária. Adaptado de Beveridge & Falk (2020)[1]

No dia a dia, nos deparamos com alguns casos em que há maior **dificuldade de tratamento** com estas terapias clássicas e, portanto, **biológicos têm sido usados no contexto de ensaios clínicos**. Em 2022, **o dupilumabe** tornou-se a primeira (e atualmente única) terapia biológica **aprovada para EEo pelo FDA** (*Food and Drug Administration*) nos Estados Unidos. Vários outros agentes biológicos estão sendo investigados ativamente para este fim.

Clicando aqui, você consegue checar a **lista atualizada de ensaios clínicos em andamento para EEo.**

Para entender os **potenciais alvos** para tratamento da terapia biológica, devemos lembrar que a EEo se caracteriza por resposta imunológica do tipo 2 (**Th2**), envolvendo células T, eosinófilos, mastócitos e as citocinas **interleucina-4, interleucina-5, interleucina-13 e linfopoietina estromal tímica (TSLP)**.

Os principais biológicos atualmente em estudo na EEo são:

- **Dupilumabe:** anticorpo monoclonal que tem como alvo a cadeia de interleucina (IL)-4Rα, interferindo assim na ligação de **IL-4 e IL-13** com o receptor. Foi **aprovado pelo FDA como tratamento para EEo** em maio de 2022. É aprovado pela ANVISA para tratamento de dermatite atópica moderada a grave, asma eosinofílica grave e rinossinusite crônica com pólipos nasais (ATUALIZAÇÃO MAIO/2023: ANVISA aprovou em Abril/2023 o uso de dupilumabe para o tratamento de esofagite eosinofílica

em pacientes a partir de 12 anos de idade e com peso corporal igual ou superior a 40 kg – https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao-4). Estudo de fase 3 publicado recentemente no *New England Journal of Medicine* incluiu pacientes refratários a altas doses de IBP e identificou que uma **dose semanal subcutânea de dupilumabe 300 mg** resultou em melhora clínica e **60% de resposta histológica** nas semanas 24 e 52. Embora muitos estudos tenham mostrado melhora endoscópica e histológica, o dupilumabe é o único cujo estudo randomizado duplo-cego mostrou melhora significativa de sintomas até o momento. Os efeitos adversos mais comuns foram reações no local da injeção (até 20%), nasofaringite (até 12%) e cefaleia (até 8%).

- Benralizumabe: Bloqueio do receptor para IL-5. Estudo de fase 3 em andamento.
- Reslizumabe e Mepolizumabe: Ligam-se à IL-5, evitando a ativação do receptor de IL-5. Ensaios clínicos até demonstraram melhora de eosinofilia esofágica, mas não houve benefícios clínicos significativos.
- Omalizumabe: Anti-IgE, utilizado em asma alérgica e urticária espontânea crônica. Ensaios clínicos demonstraram pouca resposta clínica e histológica, que a inflamação na EEo não é mediada por IgE. Não é promissora.
- Cendakimabe (RPC4046 ou CC-93538): Bloqueio do receptor para IL-13. Estudo de fase 3 em andamento.
- Lirentelimabe (Antolimabe ou AK002): Anticorpo contra a lectina 8 semelhante a imunoglobulina ligadora de ácido siálico (Siglec-8). Siglec-8 é um receptor de superfície encontrado em eosinófilos e mastócitos humanos. A ligação de um anticorpo neste receptor induz apoptose de eosinófilos ativados e inibe ativação mastocitária. Estudo de fase 2/3 em andamento.
- Tezepelumabe: Bloqueia a TSLP. Foi aprovado em 2022 pela ANVISA para tratamento de asma grave. Estudo de fase 3

em andamento

Os resultados decepcionantes em termos de resposta clínica até o momento podem ser consequência da complexa fisiopatologia da EEo, que envolve múltiplas vias de sinalização. A perpetuação da resposta inflamatória e da patogênese dos sintomas é determinada por múltiplas células imunes e citocinas, de modo que mesmo quando uma citocina e uma via são interrompidas, vias alternativas e mecanismos compensatórios podem existir para continuar a propagar a inflamação.

Além disso, embora vários estudos demonstrem redução do número de eosinófilos no tecido esofágico, a falta de efeito sobre os sintomas clínicos sugere que os eosinófilos não são os únicos responsáveis pelos sintomas de EEo. Acredita-se que as alterações na remodelação tecidual (como estenose e dismotilidade) sejam as principais responsáveis pelos sintomas graves. A duração do tratamento na maioria dos ensaios de EoE é curta e pode não ser suficiente para reverter estas alterações crônicas.

Conclusão

Ainda há muito o que avançar na terapia biológica em EEo. Devemos sempre questionar também se a EEo, uma doença localizada no esôfago, realmente se beneficiaria de drogas de ação sistêmica. Além disso, é necessário que posicionemos adequadamente estas novas terapias que estão surgindo e surgirão em algoritmos de tratamento para definirmos não apenas o que podemos usar, mas também quando é o melhor momento para utilizá-las.

Saiba mais sobre esofagite eosinofílica na nossa live sobre o assunto. Link para post com os slides
Live Esofagite Eosinofílica

Live Completa sobre Eosfagite Eosinofílica
https://gastropedia.pub/pt/live/esoofagite-eosinofilica-tudo-o-que-voce-queria-saber/

Referência

[1] Beveridge C, Falk GW. Novel Therapeutic Approaches to Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterol Hepatol 2020;16:294–301.

[2] Nhu QM, Aceves SS. Current state of biologics in treating eosinophilic esophagitis. Ann Allergy, Asthma Immunol 2023;130:15–20. doi:10.1016/j.anai.2022.10.004.

[3] Zhang S, Assa'ad AH. Biologics in eosinophilic esophagitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2021;21:292–6. doi:10.1097/ACI.0000000000000741.

[4] Straumann A. Biologics in Eosinophilic Esophagitis – Ready for Prime Time? N Engl J Med 2022;387:2379–80. doi:10.1056/NEJMe2213030.

[5] Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med 2022;387:2317–30. doi:10.1056/NEJMoa2205982.

Como citar este arquivo

Lages RB. Terapia biológica em esofagite eosinofílica: onde estamos? Gastropedia; vol. 1, 2023. Disponível em: https://gastropedia.pub/pt/sem-categoria/terapia-biologica-em-esofagite-eosinofilica-onde-estamos/