



O uso do Dupilumabe no tratamento da esofagite eosinofílica

Myckanne Mirelle dos Santos Medeiros¹, Eli Pinto Barbalho Filho¹, Ingrid Holanda Guedes¹, Joanna Amélia do Rêgo Santos¹, Guilherme Vitor Cordeiro de Almeida¹, Christian Ricardo da Conceição Sousa¹, Isaac de Santana Nunes¹, Katiane Fernanda Augusta de Melo¹, Keila Cristina Menezes Heitor¹, Natália de Fátima de Albuquerque Alves¹, Kivia Costa de Melo¹, Suzay Sobreira Nogueira de Almeida¹, Rafael Caruso Modesto².

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: A esofagite eosinofílica tem crescido nos últimos anos. Seus sintomas são incapacitantes e trazem prejuízos na qualidade de vida de seus portadores. O tratamento convencional falha em muitos casos. O imunobiológico dupilumabe se apresenta como alternativa no tratamento dessa doença, por meio do bloqueio da atividade da Interleucina IL-4 e IL-13. **Metodologia:** Realizou-se uma pesquisa bibliográfica nas plataformas Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed. No total, foram identificadas 1268 publicações, com os descritores “esofagite eosinofílica” e “dupilumabe”. Após avaliação metodológica, 22 publicações entre 2019 e 2024 em português, espanhol e inglês foram incluídas. **Resultados e Discussão:** O dupilumabe foi capaz de reduzir as contagens de eosinófilos esofágicos e melhorar significativamente a histologia do esôfago em todas as apresentações da doença. No tipo fibroestenótico, a medicação conseguiu a remissão eosinofílica em 100% dos casos estudados. Ademais, apresentou resultados excelentes quando utilizado no tratamento em portadores de outras patologias atópicas concomitantes. Em alguns estudos, foi visualizada a capacidade de melhoria da funcionalidade do esôfago. O alívio de sintomas foi registrado na maioria dos estudos, mas não houve unanimidade. **Conclusão:** O dupilumabe representa um importante aliado no tratamento da esofagite eosinofílica refratária à medicações de primeira linha. Entranto, seu alto custo e recente incorporação ao acervo terapêutico dessa doença constituem desafios a serem superados. É necessária realização de novos estudos, principalmente a longo prazo, sobre a eficácia da droga, dose e duração necessárias.

Palavras-chave: Esofagite Eosinofílica; Dupilumabe; Anticorpo Monoclonal; Tratamento.

Dupilumab's use in the treatment of eosinophilic esophagitis

ABSTRACT

Introduction: Eosinophilic esophagitis has increased in recent years. Its symptoms are disabling and affect the quality of life of its sufferers. Conventional treatment fails in many cases. The immunobiological drug dupilumab presents itself as an alternative in the treatment of this disease, by blocking the activity of Interleukin IL-4 and IL-13. **Methodology:** A bibliographical search was carried out on the Scielo, Virtual Health Library and PubMed platforms. In total, 1268 publications were identified, with the descriptors “eosinophilic esophagitis” and “dupilumab”. After methodological evaluation, 22 publications between 2019 and 2024 in Portuguese, Spanish and English were included. **Results and Discussion:** Dupilumab was able to reduce esophageal eosinophil counts and significantly improve esophageal histology in all presentations of the disease. In the fibrostenotic type, the medication achieved eosinophilic remission in 100% of the cases studied. Furthermore, it showed excellent results when used in the treatment of patients with other concomitant atopic pathologies. In some studies, the ability to improve the functionality of the esophagus was visualized. Symptom relief was recorded in most studies, but there was no unanimity. **Conclusion:** Dupilumab represents an important ally in the treatment of eosinophilic esophagitis refractory to first-line medications. However, its high cost and recent incorporation into the therapeutic range of this disease constitute challenges to be overcome. It is necessary to carry out new studies, especially in the long term, on the effectiveness of the drug, dose and duration required.

Keywords: Eosinophilic esophagitis; Dupilumab; Monoclonal Antibody; Treatment.

Instituição afiliada – ¹Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), ²Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão
Dados da publicação: Artigo recebido em 14 de Junho e publicado em 04 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p535-545>

Autor correspondente: Myckanne Mirelle dos Santos Medeiros myckanne@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica é uma patologia imunomediada caracterizada por alterações crônicas devido à hiperplasia no tecido epitelial escamoso do esôfago. A doença inflamatória é incapacitante e influencia na qualidade de vida de seus portadores com sintomas variados a depender da faixa etária de acometimento, que vão desde vômitos e regurgitação a disfagia e impactação alimentar. Dentre as principais alterações, pode-se citar a estenose que propicia remodelação do órgão e fibrose. A fisiopatologia consiste na ação da interleucina IL-13. Essa citocina regula negativamente o gene TSPAN12, que está associado à fibroestenose. Há um aumento de fibroblastos e, conseqüentemente, fibrose subepitelial derivada do depósito de colágeno tipo 1 (PATEL, 2024).

A condição afeta predominantemente crianças e jovens adultos, com uma maior incidência em homens do que em mulheres. Estudos indicam que a esofagite eosinofílica está frequentemente associada a outras condições alérgicas, como rinite alérgica, asma e dermatite atópica. A prevalência varia entre diferentes populações, sendo mais comum em regiões da América do Norte e Europa (ARIAS *et al.*, 2024).

Com a clínica compatível, a hipótese diagnóstica de esofagite eosinofílica deve ser confirmada com endoscopia e histologia. Os achados da endoscopia digestiva alta são macroscopia sem alterações, edema, anéis concêntricos, linhas verticais e exsudatos brancos. Nas biopsias, espera-se encontrar alteração na mucosa com infiltrado eosinofílico ≥ 15 eosinófilos por campo. Outras causas devem ser excluídas como doença do refluxo, doença de Crohn e outras doenças do tecido conjuntivo. O diagnóstico diferencial entre esofagite eosinofílica e de doença do refluxo gastroesofágico pode ser desafiador, isso porque ambas as patologias apresentam clínica semelhante, sobretudo, em pré-escolares e bebês (VIEIRA *et al.*, 2020).

O uso de anticorpo monoclonal na terapia da esofagite eosinofílica tem se mostrado promissor. Estudos recentes têm revelado que o emprego de imunobiológicos pode efetivamente reduzir a infiltração de eosinófilos e mastócitos na mucosa esofágica, oferecendo melhorias terapêuticas significativas. O dupilumabe atua na subunidade alfa do receptor da interleucina IL-4. Desse modo, é capaz de inibir os efeitos da interleucina

IL-4 e também da interleucina IL-13. Esse anticorpo mostrou-se eficiente em outras condições, além da esofagite eosinofílica, como dermatite atópica e asma (LIEBERMAN *et al.*, 2024).

O dupilumabe foi aprovado em maio de 2022 pela Food and Drugs Administration (FDA) para uso em pacientes pediátricos ≥ 12 anos de idade e adultos. Nesse cenário, impulsionou a aprovação de outros órgãos nos demais países. Em janeiro de 2024, a FDA aprovou o anticorpo para terapia de crianças de 1 a 11 anos com peso mínimo de 15 kg. O dupilumabe é considerado uma alternativa de tratamento para esofagite eosinofílica refratária às terapêuticas de primeira linha como corticosteroides tópicos e bomba de inibidor de prótons. Além de favorecer àqueles pacientes que possuam outras comorbidades atópicas. O efeito adverso mais comum é reação no local de aplicação. Alguns efeitos adversos podem incluir infecções cutâneas, eritema facial e conjuntivite. Em pré-escolares e escolares, esses efeitos consistem em infecções do trato respiratório superior, piora da dermatite atópica e conjuntivite (ALSOHAIBANI *et al.*, 2024).

Visto isso, este estudo tem como objetivo analisar os achados mais recentes e comparar os resultados do uso do dupilumabe para tratamento da esofagite eosinofílica.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura com enfoque descritivo e exploratório, conduzida nas plataformas de pesquisa em saúde PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde. A pesquisa teve como descritores os termos “esofagite eosinofílica” e “dupilumabe”. O operador booleano “AND” foi aplicado para combiná-los entre si. O objetivo da busca foi a captação da literatura mais recente sobre o uso do dupilumabe no tratamento da esofagite eosinofílica. A pesquisa resultou em 1268 trabalhos, em português, inglês e espanhol, num período de 5 anos que compreende de 2019 a 2024.

Os critérios de exclusão empregados foram a indisponibilidade do acesso gratuito na íntegra, artigos que não abordavam o tema em seus títulos e resumo diretamente, documentos que estavam em outros idiomas além dos citados, estudos

patrocinados por farmacêuticas. Desse modo, restaram 65 que foram analisados aos pares e integralmente. Após isso, 22 foram considerados mais relevantes e foram selecionados para embasar a revisão integrativa.

RESULTADOS

O dupilumabe se mostrou seguro e eficaz no tratamento da esofagite eosinofílica, pois levou à redução nas contagens média e máxima de eosinófilos esofágicos e reduziu também os sintomas de disfagia nos portadores dessa patologia inflamatória, com diminuição aferida pelas escalas de histologia e de endoscopia-EoE- Histology Scoring System (EoE-HSS), Endoscopic Reference Score (EREFs)-, sem registro de aumento de efeitos adversos gerais comparado ao placebo (DE OLIVEIRA *et al.*, 2024).

O imunobiológico dupilumabe foi responsável pela remissão histológica em quase 70% de pacientes pediátricos a partir da 16ª semana de uso, com uma contagem de eosinófilos intraepiteliais esofágicos ≤ 6 por campo (CHEHADE *et al.*, 2024).

Spiegel *et al.* estudou a aplicação dupilumabe no tratamento da esofagite eosinofílica quando comórbida a outras patologias atópicas, devido à imunopatologia semelhante. Percebeu-se que pacientes com asma, dermatite atópica e polipose nasal associados à esofagite eosinofílica tratados com dupilumabe, apresentaram melhora significativa no que diz respeito aos sintomas, além de melhora histológica com a contagem inferior a 6 eosinófilos por campo. Foi registrado também melhora completa de sintomas em 50% dos pacientes bem como a necessidade de redução do uso de outras classes medicamentosas (SPERGEL *et al.*, 2022).

O uso de dupilumabe no tratamento da esofagite eosinofílica não aumentou o número de eosinófilos séricos em relação ao valor basal. A média e mediana da contagem diminuiu desde a segunda semana de uso do medicamento. Contudo, em pacientes que portavam asma ou dermatite atópica associada à esofagite eosinofílica, houve um aumento transitório na contagem média de eosinófilos séricos que não impactou na eficácia do tratamento nem alterou sintomatologia. Esse aumento declinou para abaixo da linha basal ao longo do tratamento (WECHSLER *et al.*, 2022).

O dupilumabe apresentou-se eficaz no tratamento de esofagite eosinofílica tanto de fenótipo inflamatório quanto fibroestenótico em adolescentes. Quase 90% dos paciente portadores de esofagite eosinofílica inflamatória apresentaram resposta histológica após 19,1 semanas de uso. Enquanto 100% dos pacientes com a doença do tipo fibroestenótica tiveram resposta em 16,8 semanas (BECKER *et al.*, 2024).

O dupilumabe, em pacientes adultos com esofagite eosinofílica moderada a grave ativa, apresentou em 12 semanas, remissão histológica da contagem máxima geral de eosinófilos, melhorias nos aspectos endoscópicos e melhora de 45%, o equivalente a 3 pontos de graduação do Straumann Dysphagia Instrument. Também foi observado que o anticorpo monoclonal foi capaz de ampliar a distensibilidade do esôfago, um dos sinais de gravidade da esofagite eosinofílica (NHU; ACEVES, 2023).

Dellon *et al.* demonstrou que a remissão histológica apresentou porcentagens semelhantes nos grupos que receberam o dupilumabe semanalmente e naqueles que receberam a cada 2 semanas. A percepção de melhora na qualidade de vida, entretanto, foi superior no grupo que recebeu a medicação semanalmente. Todavia, a ocorrência de efeitos adversos foi muito inferior no grupo que recebeu a medicação a cada 2 semanas. Nesse contexto, conclui-se que o dupilumabe semanal é capaz de aliviar sintomas da doença e melhorar os aspectos histológicos da mesma (DELLON *et al.*, 2022).

Rothenberg *et al.* comparou pacientes que receberam dupilumabe semanal e a cada duas semanas por 52 semanas e percebeu melhoras significativas nos aspectos sintomáticos, moleculares, histológicos e endoscópicos após 24 semanas de tratamento semanal. Essas melhorias foram mantidas ou aumentadas até a 52ª semana. Conclui-se, assim, que o dupilumabe semanal é importante na melhora dos sintomas em adolescentes e adultos e deve ser preferida tal aplicação em detrimento de a cada 2 semanas (ROTHENBERG *et al.*, 2023).

Hirano e Furato teorizaram de 2020 que o uso do dupilumabe não demonstrou modificações nos sintomas clínicos dos pacientes (HIRANO; FURUTA, 2020). O estudo conduzido por Marshall e Lee Qiyu, quatro anos depois, concluiu que os imunobiológicos resultaram em pouca ou nenhuma diferença na melhora clínica dos pacientes e não obtiveram melhora endoscópica significativa. Porém, resultam em melhora histológica 55% maior em relação a outras classes terapêuticas. Efeitos adversos ocorreram na

mesma frequência em comparação ao placebo (MARSHALL; LEE QIYU, 2024).

Para Aceves *et al.* o dupilumabe deve ser usado como terapia de primeira linha em pacientes que tenham alguma outra comorbidade atópica associada e também naqueles que pacientes que possuam esofagite eosinofílica grave. O imunobiológico também pode compor arsenal terapêutico como potencializador do efeito das demais classes medicamentosas em pacientes que tiveram falhas com medidas dietéticas ou medicamentosa. Sugere-se que haja monitoramento dos achados histológicos, endoscópicos e de sintomas após o início do uso (ACEVES *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento do número de casos de esofagite eosinofílica nas últimas décadas é uma realidade preocupante e desafiadora, visto seu caráter crônico e incapacitante, além de impacto nas fases iniciais da vida humana. Com o crescente número de casos, surge a necessidade de ampliar o acervo terapêutico e implementar novas drogas para aqueles pacientes que falham na terapia usual. Nesse contexto, estudos vêm sendo realizados com o dupilumabe que apresentou, até o presente momento, ação satisfatória e segura nos usuários.

Dessa maneira, os estudos atestam a eficiência do dupilumabe no tratamento da esofagite eosinofílica, sobretudo, no aspecto histológico da doença. Em relação à melhora clínica, os estudos são conflitantes. Apesar da maioria demonstrar melhoras na sintomatologia e impactos positivos na qualidade de vida, outros discordam. É sabido, pois, que melhoras no aspecto tecidual impactam na funcionalidade adequada do órgão e são capazes de aliviar sintomas. Entretanto, não é possível afirmar devido às divergências relatadas nesse estudo.

Embora o dupilumabe represente um avanço inegável no tratamento da esofagite eosinofílica, seu custo elevado se apresenta como o principal desafio para torná-lo medicação de primeira linha no tratamento dessa patologia. Somado a isso, a recente adesão desse medicamento impossibilita que haja disponibilidade de estudos de longo prazo sobre os reais impactos desse anticorpo como modificador do curso natural da doença.



REFERÊNCIAS

PATEL, S. A. Real-world efficacy of dupilumab in four cases of paediatric-onset fibrostenotic eosinophilic esophagitis. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, p. e13903–e13903, 2024.

LIEBERMAN, J. A. et al. A systematic review and expert Delphi Consensus recommendation on the use of vaccines in patients receiving dupilumab: A position paper of the American College of Allergy, Asthma and Immunology. **Ann Allergy Asthma Immunol**, 2024.

SPERGEL, J. M. et al. Dupilumab Improves Health-Related Quality of Life and a Range of Symptoms in Patients With Eosinophilic Esophagitis. **Am J Gastroenterol**, 2024.

ROSSI, C. M. et al. Eosinophilic esophagitis in the era of biologics. **Expert Rev Gastroenterol Hepatol**, p. 1–11, 2024.

CHEHADE, M. et al. Dupilumab for Eosinophilic Esophagitis in Patients 1 to 11 Years of Age. **N Engl J Med**, p. 2239–2251, 2024.

DE OLIVEIRA, F. D. et al. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Dig Dis Sci**, 2024.

TOMÁS-PÉREZ, M. et al. Concomitant Efficacy of Dupilumab in Treating Eosinophilic Esophagitis and Type 2 Asthma. **J Investig Allergol Clin Immunol**, 2024.

MARSHALL, H. F.; LEE QIYU, M. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. **Clin Exp Allergy**, p. 374–377, 2024.

PATEL, N. et al. A Case Series on the Use of Dupilumab for Treatment of Refractory Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 75, n. 2, p. 192–195, 1 ago. 2022.

ALSOHAIBANI, F. I. et al. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and management. **Saudi J Gastroenterol**, 2024.

BECKER, R. et al. Dupilumab in adolescent eosinophilic esophagitis: Experience with fibrostenosis and eosinophilic gastrointestinal disease with esophageal involvement. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, p. 1337–1341, 2024.

GOYAL, R.; KAMBOJ, A. K.; SNYDER, D. L. Eosinophilic Esophagitis: Clinical Pearls for Primary Care Providers and Gastroenterologists. **Mayo Clin Proc**, p. 640–648, 2024.



BAUER, M.; NGUYEN, N.; LIACOURAS, C. A. Clinical Evaluation of the Child with Eosinophilic Esophagitis. **Immunol Allergy Clin North Am**, p. 157–171, 2024.

FALK, G. W.; PESEK, R. Pharmacologic Management of Eosinophilic Esophagitis. **Immunol Allergy Clin North Am**, p. 245–264, 2024.

KLEIN, B.; TREUDLER, R. Rapid response to dupilumab in an adult patient with eosinophilic esophagitis and allergic asthma. **Allergol Select**, p. 78–81, 2024.

CAMINATI, M. et al. Diagnosis, management and therapeutic options for eosinophilic esophagitis. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, p. 122–128, 2024.

RIDOLO, E. et al. The New Therapeutic Frontiers in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Biological Drugs. **Int J Mol Sci**, 2024.

AZIZ, M. et al. Efficacy of Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Am J Ther**, p. e43–e45, 2024.

VIEIRA, G. G. et al. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 5, p. 638–643, set. 2020.

ROTHENBERG, M. E. et al. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 8, n. 11, p. 990–1004, 1 nov. 2023.

HIRANO, I.; FURUTA, G. T. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 158, n. 4, p. 840–851, mar. 2020.

MUÑOZ-BELLIDO, F.; MORENO, E.; DÁVILA, I. Dupilumab: a Review of Present Indications and Uses Out Of Indication. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 32, n. 2, 3 mar. 2021.

DELLON, E. S. et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 25, p. 2317–2330, 22 dez. 2022.

SAUER, B. G.; BARNES, B. H.; MCGOWAN, E. C. Strategies for the Use of Dupilumab in Eosinophilic Esophagitis. **Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG**, v. 118, n. 5, p. 780, 1 maio 2023.

GREUTER, T.; SCHOEPFER, A. M. Dupilumab in Patients with Eosinophilic Esophagitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 10, p. 955–956, 9 mar. 2023.



CHAWLA, K. et al. As Easy as EoE: A Novel and Effective Multidisciplinary Approach to Care of Patients with Eosinophilic Esophagitis in the Age of Biologics. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 65, n. 8, p. 2196–2202, 1 ago. 2020.

ACEVES, S. S. et al. Clinical guidance for the use of dupilumab in eosinophilic esophagitis: A yardstick. **Ann Allergy Asthma Immunol**, p. 371–378, 2023.

NHU, Q. M.; ACEVES, S. S. Current state of biologics in treating eosinophilic esophagitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, p. 15–20, 2023.

SPERGEL, B. L. et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. **Ann Allergy Asthma Immunol**, p. 589–593, 2022.

WECHSLER, M. E. et al. Effect of Dupilumab on Blood Eosinophil Counts in Patients With Asthma, Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps, Atopic Dermatitis, or Eosinophilic Esophagitis. **J Allergy Clin Immunol Pract**, p. 2695–2709, 2022.

ARIAS, Á. et al. Efficacy of Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 16, n. 14, p. 2231, 11 jul. 2024.