



Artigo de revisão

Tratamento com imunobiológicos na rinossinusite crônica: revisão sistemática

Immunobiologic treatment for Chronic Rhinossinusitis: sistematic review

Marcelo José da Silva de Magalhães^{1,2,3} , Itallo de Carvalho Soares¹ , Pedro Henrique Sá Teixeira¹ 

¹Centro Univerisitário do Norte de Minas, Montes Claros, MG, Brasil.

²Departamento Neurocirurgia do Hospital Aroldo Tourinho, Montes Claros, MG, Brasil

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão sistemática sobre o uso de imunobiológicos no tratamento de pacientes portadores de rinossinusite crônica. **Materiais e Métodos:** trata-se de uma revisão sistemática que analisou criteriosamente 10 publicações, datadas dos últimos 5 anos (2018-2023), que abordaram o uso de imunobiológicos no tratamento da rinossinusite crônica. Foram utilizadas, como base de dados Pubmed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), tendo como critérios de inclusão ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizado. Foram excluídos da análise os estudos que não abordavam a temática. Como ferramenta de análise dos trabalhos, foram utilizadas a Escala Jadad e a Escala de Avaliação de Qualidade NEWCASTLE – OTTAWA. **Resultados:** foram analisados dez artigos, entre ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de coorte. Demonstrou-se que imunobiológicos (como Benralizumabe, Omalizumabe, Reslizumabe, Dupilumabe e outros) são capazes de reduzir sintomas de rinossinusite – como rinorreia e congestão nasal – e comorbidades, como asma, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes monitorados e que receberam tratamento durante o período de avaliação. **Conclusão:** o tratamento com os imunobiológicos avaliados nesta revisão sistemática mostrou superioridade clínica, laboratorial e endoscópica em relação ao placebo. Além disso, mostraram boa segurança, tolerabilidade e poucos efeitos adversos.

Palavras-chave: Rinossinusite Crônica. Anticorpo monoclonal. Tratamento medicamentoso. Revisão Sistemática. Asma.

Abstract

Objective: To conduct a systematic review on the use of immunobiologics in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis (CRS). **Materials and Methods:** This is a systematic review that meticulously analyzed 10 publications from the last 5 years (2018-2023) that discussed the use of immunobiologics in the treatment of chronic rhinosinusitis. The databases used were Pubmed and BVS (Virtual Health Library), with inclusion criteria being clinical trials and randomized clinical trials, and excluding studies that did not address the theme. The Jadad Scale and the NEWCASTLE – OTTAWA Quality Assessment Scale were used as tools for analyzing the studies. **Results:** Ten articles were analyzed, including clinical trials, observational studies, and cohort studies, all dated within the last five years. It was demonstrated that immunobiologics (such as Benralizumab, Omalizumab, Reslizumab, Dupilumab, and others) are capable of reducing CRS symptoms – such as rhinorrhea and nasal congestion – and comorbidities like asthma, in addition to improving the quality of life of the monitored patients who received treatment during the evaluation period. **Conclusion:** The treatment with the immunobiologics evaluated in this systematic review showed clinical, laboratory, and endoscopic superiority compared to placebo. Additionally, they demonstrated good safety, tolerability, and few adverse effects.

Keywords: Chronic Rhinosinusitis. Monoclonal Antibody. Pharmacological Treatment. Systematic Review. Asthma.

Autor correspondente: Marcelo José da Silva de Magalhães | marcelo7779@yahoo.com.br

Recebido em: 05|03|2024. Aprovado em: 11|12|2024.

Avaliado pelo processo de *double blind review*.

Como citar este artigo: Magalhães MJR, Soares IC, Teixeira PHS. Tratamento com imunobiológicos na rinossinusite crônica: revisão sistemática. Revista Bionorte. 2024 jul-dez;13(2):587-601. <https://doi.org/10.47822/bn.v13i2.988>





Introdução

A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença inflamatória das vias aéreas superiores e seios paranasais, que gera impactos econômicos e na qualidade de vida dos pacientes, sendo comuns as recorrências da doença e até mesmo quadros crônicos¹.

A RSC costuma ser mais prevalente em locais com níveis altos de umidade, status socioeconômico mais baixo – ou locais com desigualdade social elevada – bem como locais com higiene precária – nos quais o perfil alérgico da RSC pode ser mais comum. Estima-se que cerca de 4% da população de países industrializados/em industrialização sejam diagnosticadas com RSC² e, desta, cerca de 2/3 pode ter a asma como comorbidade^{1,2}.

Nos Estados Unidos, estima-se que a RSC afeta cerca de 11% da população adulta, tornando-se uma das condições crônicas mais comuns. Acredita-se que a prevalência dessa doença é alta devido a fatores, como poluição ambiental, tabagismo e alergias. Na Europa, a prevalência da RSC varia entre 10% e 15% da população, dependendo do país e das condições ambientais e socioeconômicas. Entre os fatores que contribuem para esses números nesse continente estão a poluição do ar e os altos níveis de umidade. No Brasil, estima-se que a prevalência da RSC oscila entre 5% a 12% da população, com variações regionais influenciadas por fatores climáticos e socioeconômicos. Regiões com altos índices de umidade e poluição, como áreas urbanas densamente povoadas, apresentam taxas mais elevadas de RSC²⁻⁵.

Dentre os sintomas e sinais mais identificados, a RSC leva o paciente a apresentar congestão nasal, rinorreia, gotejamento pós-nasal, facialgia (ou sensação de pressão na face)^{1,2}. Além disso, a RSC pode ser dividida em RSCcPN (rinossinusite crônica com pólipos nasais) e RSCsPN (rinossinusite crônica sem pólipos nasais)³. Dentre esses, destaca-se a RSCcPN, que é marcada pela resposta imunológica de perfil Th2, que envolve a produção de citocinas, eosinófilos e IgE⁶. Além disso, RSCcPN costuma estar associada a diversas comorbidades, como a Asma, Rinite Alérgica⁵ e Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA)².

Habitualmente, os casos de RSC são tratados com corticoides nasais/sistêmicos, além da lavagem nasal com solução salina, antibióticos ou até cirurgias nasais endoscópicas, visando ao controle da doença⁶. O tratamento utilizando imunobiológicos, que são anticorpos monoclonais, visa combater as ações intrínsecas das interleucinas envolvidas no processo inflamatório (como IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 e IgE)², de modo que cada imunobiológico é específico para um grupo de citocinas.

A justificativa para a realização desta revisão sistemática é baseada na necessidade de consolidar evidências sobre a eficácia dos imunobiológicos no tratamento da rinossinusite crônica



(RSC), uma condição que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes e está frequentemente associada a comorbidades, como asma e rinite alérgica. Dada a recente introdução de imunobiológicos como opções terapêuticas, é crucial avaliar rigorosamente os resultados clínicos, endoscópicos e de qualidade de vida em comparação aos tratamentos convencionais. Esta revisão visa preencher uma lacuna no conhecimento ao analisar estudos recentes e relevantes, fornecendo dados robustos que possam orientar a prática clínica e melhorar o manejo da RSC.

Diante disso, objetivou-se realizar uma revisão sistemática sobre a eficácia do tratamento dos pacientes portadores de rinossinusite crônica, utilizando imunobiológicos.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática baseada na busca e análise criteriosa de estudos publicados. A pergunta norteadora da investigação foi “Quais os resultados do tratamento dos pacientes portadores da Rinossinusite crônica, utilizando imunobiológicos?”.

A amostra do estudo foi composta por pacientes com RSC, todos com mais de 18 anos, com ou sem pólipos nasais, e que apresentavam comorbidades, como asma, Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (AERD) ou rinite alérgica. A intervenção clínica avaliada nos estudos constituiu-se no uso da medicação imunobiológica para o tratamento de pacientes portadores de RSC. O grupo controle foi constituído por pacientes que não utilizaram imunobiológico para tratamento da RSC. Os resultados investigados foram a melhora dos sinais/sintomas de congestão nasal, hipo/anosmia, rinorreia, bem como melhora na avaliação endoscópica – dos pacientes portadores de RSCcPN.

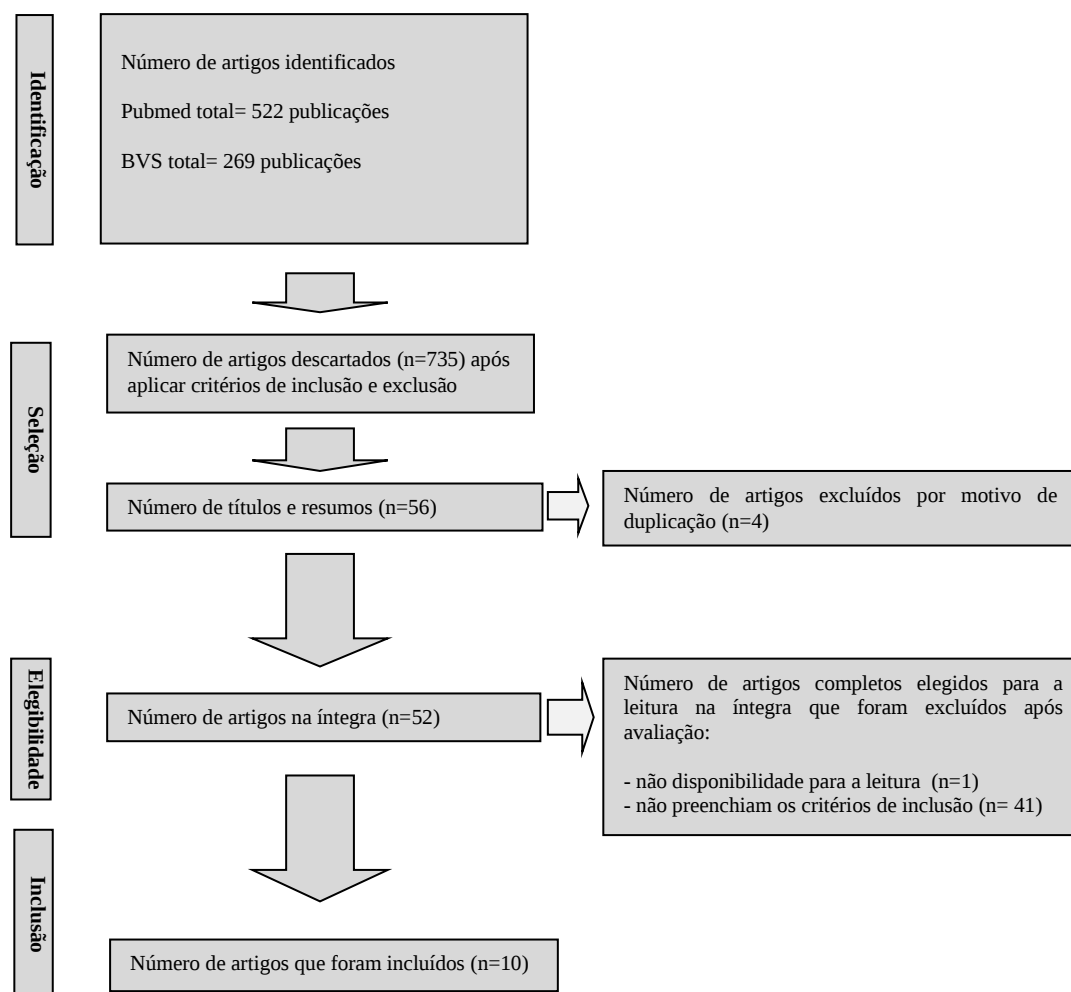
Para a obtenção dos trabalhos da revisão, utilizou-se como banco de dados a Biblioteca Virtual de Saúde e PUBMED. Os idiomas utilizados na identificação dos artigos nesses dois bancos de dados foram português, inglês e espanhol. A busca foi realizada no dia 08/11/2023, utilizando os descritores: “*sinusitis*”, “*treatment*” “*biologics*” e “*polyps*”, em espanhol, respectivamente, “*sinusitis*”, “*tratamiento*”, “*biológicos*” e “*pólipos*” e, em português, “*sinusite*”, “*tratamento*”, “*biológicos*” e “*pólipos*”.

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados, publicação realizada nos últimos cinco anos. Como critérios de exclusão foram considerados: estudos não disponíveis na íntegra, revisões sistemáticas, estudos envolvendo tratamento realizado com medicina tradicional chinesa e tratamento com procalcitonina e/ou anfotericina-B.

O processo de identificação dos artigos nos dois bancos de dados supracitados foi realizado no dia 08/11/2023 (Figura 1).



Figura 1. Fluxograma do processo de triagem dos artigos para a revisão.



Após a inserção dos descritores no banco de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, identificaram-se 269 trabalhos. Ao final da aplicação dos critérios de exclusão pela leitura dos títulos e resumos, selecionaram-se apenas 29 publicações para a leitura do texto na íntegra.

Após a inserção dos descritores no banco de dados PUBMED, foram identificados 522 publicações. Após a aplicação dos critérios de exclusão por meio da leitura dos títulos e resumos, selecionaram-se para a leitura, na íntegra de seus conteúdos apenas 27 artigos.

Durante o processo de seleção, após a leitura dos artigos identificados nos dois bancos de dados, foram retirados 4 trabalhos duplicados. Na fase de elegibilidade, os artigos selecionados foram analisados criteriosamente levando em consideração título, ano de publicação, autores, local de publicação, imunobiológico envolvidos dos estudos, bem como os objetivos e os principais resultados. Nessa fase de seleção, um artigo removeu-se por não estar disponível para a leitura na íntegra e 41 por não preencherem adequadamente os critérios de inclusão citados anteriormente.



Após todo o processo de avaliação dos trabalhos eleitos para a leitura na íntegra, apenas 10 artigos foram incluídos na revisão sistemática.

Para a avaliação da qualidade dos trabalhos selecionados, utilizou-se a Escala de Jadad para os estudos randomizados e a escala Newcastle Ottawa para a avaliação do estudo coorte. Na presença de divergência no processo de seleção de determinado artigo para a revisão sistemática, o autor MJSM ficou responsável por dirimir a dúvida.

Quadro 1. Escala de Jadad - ferramenta utilizada para avaliar a qualidade dos randomizados.

Autor	1a. Randomização	1b. Ocultação Apropriada	1c. Ocultação Inapropriada	2a. Duplo Cego	2b. Apropriado	2c. Inapropriado	Detalhamento	Total Score
Jonstam, K. <i>et al.</i> , 2018	1	0	0	1	0	0	0	2/5
Bachert, C. <i>et al.</i> , 2019	1	0	0	1	0	0	0	2/5
Bachert C. <i>et al.</i> , 2019	1	1	0	1	1	0	1	5/5
Bachert, C. <i>et al.</i> , 2020	1	0	0	1	0	0	1	3/5
Bachert C. <i>et al.</i> , 2021	1	0	0	1	0	0	1	3/5
Fujieda, S. <i>et al.</i> , 2021	1	0	0	1	0	0	0	2/5
Bachert C. <i>et al.</i> , 2022	1	0	0	1	0	0	1	3/5
Boiko N. <i>et al.</i> , 2023	1	0	0	0	0	0	0	1/5
Peters, A. <i>et al.</i> , 2023	1	0	0	1	0	0	0	2/5

Quadro 2. Escala de Newcastle-Ottawa - ferramenta utilizada para avaliar a qualidade do estudo corte.

Estudo Coorte			Haxel <i>et al.</i> 2023
SELECTION	1) Representativeness of the exposed cohort	a) truly representative of the average _____ (describe) in the community	
		b) somewhat representative of the average _____ in the community	
		c) selected group of users eg nurses, volunteers	X
		d) no description of the derivation of the cohort	
	2) Selection of the non exposed cohort	a) drawn from the same community as the exposed cohort	
		b) drawn from a different source	
		c) no description of the derivation of the non exposed cohort	X
	3) Ascertainment of exposure	a) secure record (eg surgical records)	X
		b) structured interview	
		c) written self report	
		d) no description	
	4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	a) yes	X
		b) no	



COMPARABILITY	1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	a) study controls for _____ (select the most important factor)	X
		b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific.	
OUTCOME	1) Assessment of outcome	a) independent blind assessment	
		b) record linkage	X
		c) self report	
		d) no description	
	2) Was follow-up long enough for outcomes to occur	a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) - 6 months	X
		b) no	
	3) Adequacy of follow up of cohorts	a) complete follow up - all subjects accounted for	X
		b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select anadequate %) follow up, or description provided of those lost)	

Resultados

Todos os trabalhos analisaram populações com RSC, contendo pólipos nasais ou não, bem como estando ou não associadas a comorbidades, como asma, quadros alérgicos ou de etiologia fúngica (Quadro 3).

Quadro 3. Breve resumo dos trabalhos analisados e os principais resultados encontrados. (n=10).

Autor e ano	Delineamento	Amostra e Cenário	Objetivo	Principais resultados
Jonstam, K. <i>et al.</i> , 2018	Estudo randomizado de grupos paralelos, duplo-cego e controlado por placebo.	Foram selecionados pacientes com idades entre 18 e 65 anos com presença de polipose nasal bilateral e sinusopatia crônica. Após 4 semanas de tratamento com o spray nasal de Furoato de Mometasona (MFNS; 100 mg/narina 2x/dia), 60 pacientes foram distribuídos aleatoriamente (1:1) para receberem uma dose de ataque de 600 mg do Dupilumab seguida por 16 semanas para receberem, de forma contínua, 300 mg de Dupilumab (n = 30) ou placebo (n = 30). O spray nasal de Furoato de Mometasona foi aplicado constantemente durante todo o estudo e terapias inalatórias para controle da asma, também foram permitidas nos paciente com essa comorbidade.	Relatar os efeitos do Dupilumab para os níveis de IgE total e para marcadores inflamatórios, principalmente do tipo 2 e eosinofílicos, nas secreções nasais e nos pólipos de pacientes com Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais.	O tratamento com Dupilumab foi associado a uma diminuição significativa dos biomarcadores da inflamação do tipo 2, incluindo IgE total nas secreções nasais e nos pólipos. Esses efeitos do imunobiológico demonstram que as reduções dos biomarcadores inflamatórios também foram acompanhadas por melhorias consonantes nos sintomas nasossinusais e na redução dos pólipos, conforme avaliado por exames endoscópicos nasais e tomografias computadorizadas.
Bachert C. <i>et al.</i> , 2019	Estudo multicêntrico, multinacional, randomizado,	Pacientes maiores de 18 anos com sintomas de RSC e pólipos nasais bilaterais, que fizeram uso de	Avaliar o efeito do Dupilumab na qualidade de vida, redução dos sintomas e	O Dupilumab reduziu os sintomas congestivos da RSCcPN e a necessidade para corticoterapia sistêmica,



	duplo-cego, placebo-controle. Uniu dois estudos realizados em cerca de 26 países.	corticoides sistêmicos 02 anos antes do estudo ou que tivessem realizado cirurgias nasais previamente. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um que recebeu 300mg Dupilumab a cada 2 semanas e outro grupo placebo. No SINUS-52, pacientes receberam 300mg de Dupilumab subcutâneo por 52 semanas e no SINUS-24, pacientes receberam por mais 24 semanas.	na avaliação endoscópica dos pacientes com RSC com pólipos nasais.	bem como diminuiu a indicação para cirurgia sinusal e apresentou melhora endoscópica após 24 semanas.
Bachert, C. <i>et al.</i> , 2019	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	O estudo submeteu 60 pacientes com idades entre 18 e 65 anos durante um período experimental de 4 semanas seguido de um período de tratamento cego por 16 semanas. Os critérios de inclusão foram a presença de pólipos nasais bilateralmente e, no mínimo, 2 sintomas de rinossinusite crônica, com ou sem tratamento prévio de corticoides intranasais nos últimos 2 meses antes da triagem. Os pacientes foram randomizados em 1:1 para receberem placebo ou 300 mg de Dupilumab semanalmente, de forma complementar ao spray nasal de Furoato de Mometasona aplicado durante 16 semanas.	Analisar os efeitos clínicos do Dupilumab em pacientes com Rinossinusite Crônica com pólipos nasais e asma comórbida.	A adição do Dupilumab ao tratamento com o spray nasal de Furoato de Mometasona durante 16 semanas reduziu o tamanho dos pólipos nasais e aumentou o controle da asma, bem como a função pulmonar e a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes em relação àqueles que receberam apenas placebo.
Bachert, C. <i>et al.</i> , 2020	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controle.	Envolveu 60 pacientes, que foram analisados por um período de 4 semanas iniciais, com pacientes tratados com corticoide nasal (Mometasona), seguido por um período de 16 semanas nos quais os pacientes foram divididos em dois grupos, um que foi tratado com Dupilumab – uma dose de 600mg seguido por doses de 300mg administradas semanalmente por 15 semanas – e outro grupo com Placebo. Dentro do grupo selecionado, havia pacientes com asma e com pólipos nasais, evidenciados em endoscopia prévia.	Avaliar o impacto do Dupilumab na melhora da qualidade de vida e da saúde dos pacientes, bem como da produtividade – incluindo as abstinências em trabalho/estudos – nos pacientes com RSCcPN refratários ao uso de corticoides nasais.	O Dupilumab apresentou melhora na saúde geral, na percepção de saúde, no funcionamento físico/psíquico e social dos pacientes que receberam o tratamento, quando comparados com placebo. O Dupilumab também mostrou-se eficaz na melhora da produtividade e na redução do absenteísmo.
Bachert	Estudo duplo-	Pacientes entre 18 – 75	Avaliar a ação do	O Benralizumab reduziu os



C. <i>et al.</i> , 2021	cego, placebo-controlado, conduzido nos EUA e Europa.	anos, com pólipos nasais bilaterais com histórico de uso de corticoides sistêmicos ou histórico de cirurgia sinusal. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um que recebeu 30mg de Benralizumab subcutâneo a cada 4 semanas (3 doses) e depois doses a cada 8 semanas – total de 52 semanas.	Benralizumab na redução da contagem de eosinófilos, redução dos sintomas obstrutivos da RSCcPN.	sintomas obstrutivos dos pólipos nasais; aumentou o tempo necessário para indicação de cirurgia sinusal quando comparado com o tratamento utilizando corticoides sistêmicos. O Benralizumab também apresentou melhorias na qualidade de vida em pacientes com asma e foi capaz de reduzir a contagem basal de eosinófilos (ação anti-IL-5).
Fujieda, S. <i>et al.</i> , 2021	Estudo multicêntrico, multinacional, randomizado, duplo-cego, placebo-controle, que envolveu pacientes com RSCcPN com sintomas graves e refratários.	Envolveu 488 adultos (idade ≥ 18 anos) com pólipos nasais bilaterais – endoscopicamente avaliados – e sintomas de rinossinusite crônica, como congestão nasal. Os pacientes foram aleatoriamente divididos em três grupos, um que foi tratado com 300mg de Dupilumab subcutâneo (SC) a cada 2 semanas por 52 semanas, outro que foi tratado com 300mg de Dupilumab SC a cada 2 semanas por 24 semanas e depois recebeu doses a cada 4 semanas, por mais 28 semanas e o terceiro grupo foi tratado com placebo a cada 2 semanas por 52 semanas.	Determinar a eficácia do Dupilumab na redução dos sintomas em pacientes com RSCcPN com sintomas graves, tanto com eosinofilia (RSC Eosinofílica) como semeosinofilia.	O Dupilumab apresentou melhora na sintomatologia e na avaliação endoscópica nos pacientes com RSC Eosinofílica – apesar de não ter mostrado redução na contagem sérica de eosinófilos – além de ter sido bem tolerado pelos pacientes.
Bachert C. <i>et al.</i> , 2022	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado, placebo-controle.	Envolveu pacientes maiores de 18 anos, com sintomas graves e recorrentes de RSC com pólipos, que já realizaram cirurgia sinusal previamente. Dentre os pacientes, cerca de 70% tinham como comorbidade asma e 29% doença respiratória exacerbada por Aspirina (AERD). Os pacientes foram divididos em dois grupos, um que recebeu 100mg de Mepolizumab a cada 4 semanas por 52 semanas e outro grupo placebo.	Avaliar os benefícios do Mepolizumab na melhora endoscópica dos pólipos nasais e nos sintomas de obstrução, bem como avaliar a quantidade de exacerbações de asma, AERD e a necessidade de corticoterapia sistêmica com base na contagem basal de eosinófilos.	O Mepolizumab reduziu os riscos de cirurgia sinusal em pacientes com/sem asma ou AERD comórbidas e reduziu a necessidade de uso de corticoides sistêmicos, principalmente em pacientes com contagens altas de eosinófilos (>300 células/mL). Além disso, o Mepolizumab reduziu o número de exacerbações de asma nos pacientes.
Haxel, B. <i>et al.</i> , 2022	Estudo coorte, não randomizado e não controlado.	Foram selecionados 70 pacientes com Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais (RSCcPN) refratários em que 49 pacientes receberam o Dupilumab e, 21 pacientes, o Omalizumab	Reunir dados sobre a eficácia dos imunobiológicos Dupilumab e Omalizumab no tratamento de pacientes com RSCcPN grave	Após 6 meses de uso dos imunobiológicos, os pacientes apresentaram melhor evolução em todos os aspectos avaliados, até mesmo, após os 3 primeiros meses de tratamento. Dentre



		durante três e seis meses de tratamento em 3 centros de saúde na Alemanha. Pacientes que receberam tratamento com anticorpo monoclonal nos últimos dois anos e com hipersensibilidade a qualquer um dos imunobiológicos também foram excluídos.	e/ou refratária aos tratamentos convencionais.	eles, houve melhorias na função olfativa em dois terços dos pacientes avaliados pelo teste de “ <i>Sniffin’ Sticks</i> ”, melhorias na gravidade dos sintomas nasais avaliados por meio da escala visual analógica (EVA) e aumento na qualidade de vida medida pelos escores do SNOT-22. Além disso, houve uma redução nos escores de pólipos pela classificação de Lildholdt.
Boiko N. <i>et al.</i> 2023	Estudo observacional, prospectivo, comparativo.	Envolveu a observação de 19 pacientes com RSCcPN e asma comórbida, que apresentavam refratariedade com tratamento utilizando corticosteroides. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um com 10 integrantes que recebeu tratamento com Dupilumab 300mg SC a cada 2 semanas e outro com 9 integrantes que recebeu Reslizumab para tratar asma comórbida (3mg/kg/dia por 4 semanas). Os pacientes foram tratados por um período de 24 semanas.	Analisar a eficiência da terapia direcionada em pacientes que possuem RSCcPN e comorbidades – como a asma.	O tratamento com Dupilumab reduziu significativamente os sintomas congestivos, a necessidade de corticoterapia e proporcionou melhor qualidade de vida (melhora do sono, da capacidade de prática de atividades físicas) no Grupo 1. O Reslizumab foi capaz de gerar melhora nos sintomas da RSCcPN e na diminuição de recidivas da asma nos pacientes do grupo II. Dentre os grupos estudados, a terapia obteve efeito mais pronunciado nos pacientes do grupo I.
Peters, A. <i>et al.</i> , 2023	Análise <i>post hoc</i> de estudos de fase III, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (SINUS-24 e SINUS-52).	No SINUS-24, os pacientes foram randomizados 1:1 para receberem 300 mg de Dupilumab subcutâneo ou placebo a cada 2 semanas durante 24 semanas totais. No SINUS-52, os pacientes foram randomizados 1:1:1 para receberem 300 mg de Dupilumab a cada 2 semanas, durante 52 semanas, 300 mg de Dupilumab a cada 2 semanas por 24 semanas e depois aplicados a cada 4 semanas até a 52ª semana, ou placebo. Em ambos os estudos, os pacientes receberam 100 microgramas do spray nasal de Furoato de Mometasona duas vezes ao dia.	Investigar a segurança e a eficácia do imunobiológico Dupilumab em pacientes com RSCcPN grave com ou sem Rinite alérgica.	O Dupilumab melhorou os sintomas nasais, os níveis de biomarcadores sistêmicos e nasais na 24ª semana daqueles pacientes em uso do imunobiológico, independentemente da presença ou não de rinite alérgica. Além disso, reduziu significativamente a necessidade do uso de corticoides nasais e/ou a realização de cirurgia nasossinusal.



Todos os trabalhos analisados foram realizados fora do Brasil, principalmente nos Estados Unidos e Europa. Um dos artigos selecionados reuniu dois estudos (SINUS 24 e SINUS 52) que foram conduzidos na Bulgária, República Tcheca, França, Alemanha, Hungria, Itália, Holanda, Polônia, Romênia, Ucrânia, Rússia, Reino Unido e nos Estados Unidos – SINUS 24 – bem como na Argentina, Austrália, Bélgica, Canadá, Chile, Israel, México, Portugal, Rússia, Espanha, Suécia, Turquia, Japão e Estados Unidos – SINUS 52 e envolveu cerca de 184 hospitais, totalizando mais de 720 pacientes¹².

Em relação aos tipos de estudos, foram analisados 08 ensaios clínicos randomizados^{1-3,8,9,11,12}, um coorte⁶ e trabalho observacional-comparativo¹⁰.

Os principais imunobiológicos abordados nos trabalhos foram o Dupilumab^{2,3,6-10,12}, Mepolizumab¹, Benralizumab¹¹, Reslizumab¹⁰ e o Omalizumab⁶.

Em um estudo que analisou a eficácia do uso do Dupilumab em 60 pacientes, evidenciou-se melhora nos questionários de avaliação sintomática (Teste de Desfecho Nasossinusal 22 - SNOT-22) em relação ao grupo placebo. Cerca de 90% dos pacientes apresentaram controle da hiposmia/anosmia; 77%, congestão nasal; em 33%, rinorreia purulenta e 26,7%, gotejamento pós-nasal⁹. Em outro trabalho⁹, o grupo tratado com Dupilumab mostrou uma melhora significativa na pontuação endoscópica de pólipos nasais ($P < 0,001$), na sensibilidade do olfato ($P < 0,001$), na pontuação total da tomografia computadorizada de Lund-Mackay ($P < 0,001$) e redução na gravidade da doença ($P < 0,001$). Somado a isso, houve também melhora na pontuação total do SNOT-22 na 16ª semana em pacientes tratados com o imunobiológico ($P < 0,001$), no VEF1 ($P = 0,04$) e na pontuação total do Questionário de Controle de Asma de 5 itens (ACQ-5) ($P < 0,001$)⁹.

Em estudo comparativo, buscou-se analisar e comparar a efetividade do Dupilumab e do Reslizumab em pacientes com RSC e Asma comórbida. Evidenciou-se, ao fim do tratamento, que os pacientes apresentaram melhora significativa tanto nos scores de avaliação sintomática (SNOT-22) da RSCcPN quanto em relação à Asma, verificado através do aumento do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Além disso, o uso do Reslizumab mostrou ser apto a reduzir a eosinofilia nos pacientes do estudo, desde a primeira dose de administração, devido ao fato de o Reslizumab ligar-se à IL-5, restringindo a ativação e o tempo de sobrevivência dos eosinófilos. O Dupilumab, por sua vez, liga-se à IL-4 e à IL-13, inibindo a resposta inflamatória de perfil II (Th2), diminuindo a ação dos mediadores inflamatórios, histamina, leucotrienos e quimiocinas, diminuindo a inflamação¹⁰.

O Mepolizumab, um imunobiológico de ação anti-IL-5 e com ação anti-eosinófilos, mostrou-se ser benéfico no tratamento da RSC com asma comórbida (52,9%) ou com DREA comórbida (51,1%)¹. Além disso, entre os participantes com eosinofilia, o Mepolizumab foi capaz



de reduzir a contagem total em 49,5% dos pacientes. Em relação à avaliação endoscópica (para avaliação dos pólipos nasais), evidenciou-se redução do tamanho dos pólipos e melhora sintomatológica em mais da metade dos pacientes (50,5%, n = 104 de 206). Levando em consideração a congestão nasal, o Mepolizumab foi capaz de reduzir esse sintoma em 60,2% dos pacientes. Houve, também, redução do risco de cirurgias nasais no grupo tratado com Mepolizumab, principalmente nos participantes com contagens altas de eosinófilos¹.

O Benralizumab mostrou-se eficaz na melhoria dos escores de avaliação de pólipos nasais (*Nasal Polyps Score* - NPS), além do controle na Asma comórbida, avaliado por meio do Questionário de 6 itens do Controle da Asma (ACQ-6 - *Asthma Control Questionnaire* 6-itens) no período de 40 semanas do tratamento¹¹.

Ao analisar a eficácia do Dupilumab e sua relação com a eosinofilia, evidenciou-se que o Dupilumab foi capaz de gerar redução dos sintomas dos participantes portadores ou não da ECRS (Rinossinusite Crônica Eosinofílica), além de gerar melhor resultado na pontuação nos scores de pólipos nasais (NPS) e SNOT-22, além do controle da congestão nasal¹².

Todos os estudos foram patrocinados por empresas farmacêuticas, entre as quais se destacam a GlaxoSmithKline (GSK) e a Sanofi.

Discussão

A RSC tem como característica marcante a inflamação mediada por diversas citocinas – como IL-4, IL-5, IL13 – e imunoglobulinas IgE, que também fazem parte da cascata inflamatória de outras doenças, como Asma, Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA) e Rinite alérgica, estas que costumam ser comórbidas na RSC^{2,7}. O uso de imunobiológicos inibe a sinalização das interleucinas, fazendo com que estas não consigam desencadear resposta inflamatória – principalmente a de Perfil Th2 ou Tipo II, muito comum na RSCcPN² – além de auxiliar no tratamento de comorbidades que compartilhem da mesma cascata inflamatória².

Dentre os imunobiológicos, tem-se o Dupilumab, um anticorpo monoclonal que inibe a sinalização das interleucinas 4 e 13 (IL-4, IL-13) e, assim, consegue inibir a inflamação perfil Th2. O seu uso está associado à melhora do olfato, com redução da hiposmia/anosmia e suas recorrências, bem como da rinorreia². Houve, também, redução significativa no risco de cirurgias sinonasais para pólipos nasais e nas exacerbações da asma nos pacientes que receberam tratamento com Dupilumab^{2,9,10}. Outro ponto interessante foi a melhoria na qualidade de vida e nos scores que avaliam a sintomatologia da RSC, como o SNOT 22^{8-10,12}. Quando comparado ao tratamento com corticoesteróides nasais (Mometasona), o Dupilumab mostrou desfechos superiores nas avaliações

endoscópicas, radiológicas, clínicas e nos próprios relatos dos pacientes². Dentre os efeitos adversos do uso do Dupilumab, os estudos mostraram que os principais foram a nasofaringite, cefaleia e dor local nos sítios de injeção^{2,3,7,8,12}.

O Benralizumab é um outro anticorpo monoclonal, produzido nas células ovarianas de camundongos chineses que é capaz de ligar-se à subunidade alfa dos receptores da IL-5, sendo capaz de rapidamente diminuir a contagem de eosinófilos e de basófilos na corrente sanguínea, atuando de maneira a cessar a inflamação⁹. O Benralizumab mostrou ser capaz de facilitar a avaliação endoscópica dos pacientes com RSCcPN, além de aumentar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, com a redução dos sintomas – avaliado por meio do questionário SNOT-22¹¹. Em relação à tolerabilidade, o Benralizumab mostrou-se bem tolerado, com efeitos adversos variando de intensidades leves à moderadas e tendo, como reações mais comuns, a asma, nasofaringites, cefaleias e infecções de vias aéreas superiores – sendo a última menos comum – e sem queixas clinicamente relevantes acerca de dor no local da aplicação do fármaco¹¹.

O Mepolizumab, outro anticorpo monoclonal estudado neste trabalho, também tem ação anti-IL-5 (semelhante ao Benralizumab) e é utilizado em doenças, como asma eosinofílica, Granulomatose Eosinofílica com Poliangéite. O Mepolizumab mostrou ser um fármaco seguro, porém com poucos pacientes (5% dos pacientes estudados) apresentando exacerbações da asma, porém nas intensidade leve, além de que dentre os efeitos adversos de seu uso, apenas nasofaringite, cefaleia e dor nos locais de aplicação foram evidenciados. Em relação aos benefícios de seu uso, o Mepolizumab foi capaz de reduzir a necessidade de cirurgias endoscópicas sinonasais, de reduzir a intensidade dos sintomas de congestão nasal e na melhora do olfato¹.

O Reslizumab, outro fármaco que atua impedindo a ligação da IL-5 – semelhante ao Benralizumab e ao Mepolizumab – também atenuou significativamente os sintomas de congestão nasal e da rinorreia, além da diminuição da eosinofilia – o que traz benefícios para pacientes com Asma Eosinofílica comórbida¹⁰. O estudo analisado não relatou efeitos adversos relevantes ao uso do Reslizumab para o tratamento da RSC.

O Omalizumab é um anticorpo anti-IgE que também foi aprovado para a RSCcPN grave em agosto de 2020. No estudo coorte de Haxel *et al.*, 2023⁶, não houve nenhuma diferença em relação à resistência geral à resposta ao tratamento com esse imunobiológico e o Dupilumab. Embora os efeitos do Dupilumab superem os do Omalizumab para alguns scores, como o SNOT-22 e o VAS, isso não resultou em uma resposta global significativamente mais elevada. Logo, a redução dos sintomas na RSCcPN com o uso do Omalizumab também é bastante significativo para o tratamento dos pacientes que convivem com essa doença.

Ressalta-se, que, uma vez que há o gerenciamento de uma gama de informações complexas, associados ao tempo curto para a análise dos estudos e a elaboração do texto, há limites na realização da revisão sistemática. Além disso, há a possibilidade da existência de trabalhos enviesados e que podem se tornar pouco eficazes ou ineficazes para determinadas populações, inclusive para o Brasil, tendo-se em vista a geolocalização específica dos estudos realizados pelos pesquisadores e as sociedades envolvidas.

Dentre outras limitações desta revisão sistemática está o predomínio de uma mesmo grupo de autores nos resultados obtidos após a aplicação do desenho metodológico e do patrocínio de todos estudos por laboratórios farmacêuticos.

Conclusão

A RS é uma doença que prejudica a qualidade de vida dos pacientes, com suas recorrências, seu tratamento habitual prolongado, que, em muitos casos, não é suficiente para a remissão do quadro. O tratamento com imunobiológicos mostrou que o antagonismo à ação das interleucinas e da imunoglobulina E (IgE) gera benefícios clínicos – como melhora dos sintomas congestivos, rinorreia, no tamanho dos pólipos e dos sintomas comórbidos da asma, por exemplo – laboratoriais, com a redução da eosinofilia e de marcadores inflamatórios, bem como benefícios em exames complementares (endoscopias sinonasais, biópsias, tomografias computadorizadas e questionários avaliativos).

Contribuições dos autores

Os autores aprovaram a versão final do manuscrito e se declararam responsáveis por todos os aspectos do trabalho, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.



Referências

1. Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, *et al.* Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 jan;149(5):1711-21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.040>.
2. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019 set;394(10209):1638-50. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1).
3. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, *et al.* Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy.* 2019 jul;75(1):148-57. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13984>.
4. Tan BK, Kern RC, Schleimer RP, Schwartz BS. Chronic rhinosinusitis: the unrecognized epidemic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep;188(6):1275-7. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.201302-0363PP>.
5. Marple BF, Stankiewicz JA, Baroody FM, Chow JM, Conley DB, Corey JP, *et al.* Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults. *Postgrad Med.* 2009 Jul;121(6):121-39. Available from: <https://doi.org/10.3810/pgm.2009.07.2031>.
6. Haxel BR, Hummel T, Fruth K, Lorenz K, Gunder N, Nahrath P, *et al.* Real-world effectiveness of biological treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2023 jul;60(6):435-43. Available from: <https://doi.org/10.4193/Rhin22.129>.
7. Peters AT, Wagenmann M, Bernstein JA, Khan AH, Nash S, Jacob-Nara JA, *et al.* Dupilumab efficacy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2023 jul;44(4):265-74. Available from: <https://doi.org/10.2500/aap.2023.44.230015>.
8. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell LO, Tian N, Wang Y, *et al.* Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 out;74(4):743-52. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.13685>.
9. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, *et al.* Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *Vestn Otorinolaringol: In Practice.* 2019 mar;7(7):2447-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.023>.
10. Boiko NV, Stagnieva IV, Lodochkina OE, Kurbatova NV. Experience with dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Vestn Otorinolaringol.* 2023 jan ;88(4):46-53. Available from: <https://doi.org/10.17116/otorino20228804146>.
11. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, *et al.* Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled

trial. J Allergy Clin Immunol Pract.2021 set;149(4):1309-17. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.030>.

12. Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, *et al*. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. Allergy. 2021 mai;77(1):186-96. Available from: <https://doi.org/10.1111/all.14906>.