

DIRETRIZ PARA O USO DOS IMUNOBIOLOGICOS EM RINOSSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPO NASAL (RSCcPN)



Diretriz para o uso dos imunobiológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal (RSCcPN)

Eduardo Macoto Kosugi

Professor Adjunto do Departamento de ORL-CCP da UNIFESP-EPM

Edwin Tamashiro

Professor Associado da FMRP-USP

Eulália Sakano

Professora Doutora do Departamento ORL-CCP da FM da UNICAMP

Fabiana Cardoso Pereira Valera

Professora Associada da FMRP-USP

Fabrizio Ricci Romano

Doutor em Ciências pela FM-USP; Pós Doutorando da FMRP-USP

João F. Mello Junior

Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Marcel Menon Miyake

Médico Assistente do Departamento de ORL do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de SP; Pós-doutorando da FMRP-USP

Marcio Nakanishi

Pesquisador Associado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

Marco Aurélio Fornazieri

Professor de ORL da Universidade Estadual de Londrina e da PUC-Paraná

Marcus Miranda Lessa

Professor Associado da Disciplina de ORL da FM da Universidade Federal da Bahia

Otávio Bejzman Piltcher

Professor Associado do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FAMED-UFRGS

Renato Roithmann

Professor Adjunto da Universidade Luterana do Brasil, RS

Richard Louis Voegels

Professor Associado da FM-USP

Thiago Freire Pinto Bezerra

Professor Adjunto de Otorrinolaringologia da UFPE

Wilma T. Anselmo Lima

Professora Titular da FMRP-USP

Índice

DIRETRIZ PARA O USO DOS IMUNOBIOLÓGICOS EM RINOSSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPO NASAL (RSCcPN)	4
Introdução	4
Inflamação tipo 2 nas RSCcPN	5
Efeitos das interleucinas do tipo 2 nas RSC	7
Como diagnosticar inflamação do tipo 2 nas RSC	7
Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal (inflamação tipo 2)	7
Rinossinusite fúngica alérgica (RSFA)	7
Doença atópica do compartimento central (DACC).....	8
Granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA)	8
Granulomatose com poliangéite (GPA).....	8
Referências	8
IMUNOBIOLÓGICOS	10
Omalizumabe (Anti-IgE)	10
Mecanismo de ação.....	10
Revisão do uso em outras doenças respiratórias.....	10
Revisão do uso em RSC (eficácia).....	11
Indicações	13
Posologia	13
Segurança	14
Referências.....	14
Mepolizumabe, Reslizumabe e Benralizumabe (Anti-IL-5)	16
Mecanismo de ação.....	16
Revisão do uso em outras doenças respiratórias.....	16
Revisão do uso em RSC (eficácia).....	16
Indicações	18
Posologia	18
Segurança	18
Referências	18
Dupilumabe (Anti-IL-4/IL-13)	20
Mecanismo de Ação	20
Revisão do uso em outras doenças respiratórias.....	20
Revisão do uso em RSC (eficácia).....	20
Indicações	21
Posologia.....	22
Segurança	22
Referências.....	22
FUTUROS IMUNOBIOLÓGICOS PARA RINOSSINUSITES CRÔNICAS EOSINOFÍLICAS	24
Futuros imunobiológicos para rinossinusite crônicas não eosinofílicas.....	24
Imunobiológicos para RSC Secundárias	25
GEPA	25
GPA	26
Referências.....	26
OLFATO E IMUNOBIOLÓGICOS	29
Como realizar os testes olfatórios já validados para o Brasil?	30
Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)	30
Teste do Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC)*	30
Referências	31
CRITÉRIOS PARA INDICAÇÃO DE IMUNOBIOLÓGICOS EM RSCcPN	32
Avaliação da resposta clínica a um agente imunobiológico	32
Plano terapêutico participativo, cirurgia nasossinusal e imunobiológicos.	33
Considerações sobre os imunobiológicos no Brasil	33
Comentários finais.....	34
Referências	34

Diretriz para o uso dos imunobiológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal (RSCcPN)

INTRODUÇÃO

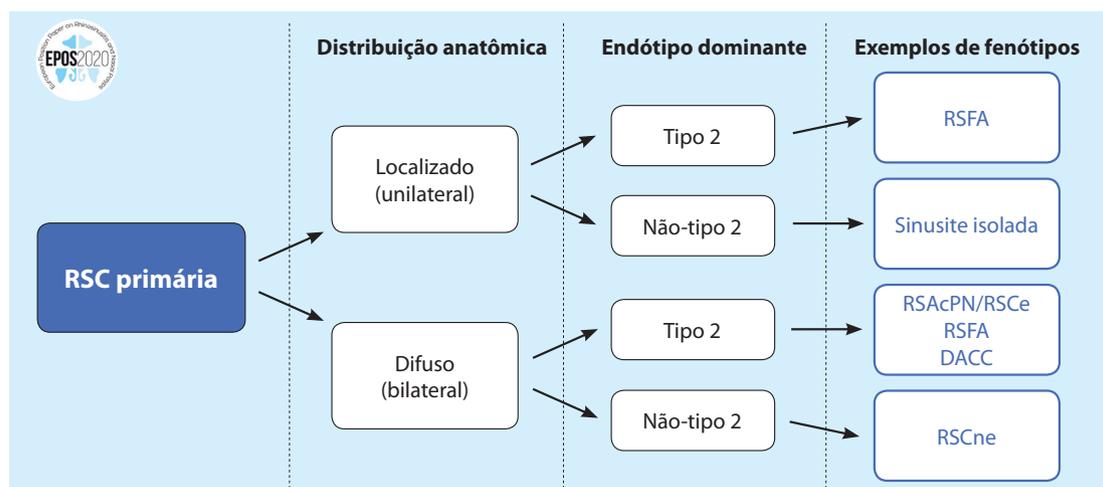
Estamos vendo cada vez mais um aumento expressivo de artigos sendo publicados na literatura sobre o uso dos novos imunobiológicos em fenótipos específicos da Rinossinusite crônica (RSC), mudando os paradigmas de seu tratamento. Diante da rápida e crescente oferta desses novos medicamentos, com aprovações individuais para determinadas doenças em alguns países, a Academia Brasileira de Rinologia reuniu diferentes especialistas para revisar o estado atual das indicações de imunobiológicos em RSC, considerando suas particularidades e aspectos relacionados à realidade nacional.

Hoje, os imunobiológicos voltados para o tratamento da RSCcPN atuam exclusivamente na inflamação do tipo 2, e por isso serão o foco deste texto.

Um aspecto essencial que tem promovido avanços no tratamento das RSC foi o reconhecimento de que este diagnóstico engloba uma gama de doenças com bases

fisiopatogênicas distintas, embora tenham características clínicas comuns decorrentes da inflamação nasossinusal crônica. Conseqüentemente, formas específicas de RSC apresentam prognóstico e respostas distintas a um determinado tratamento. Um estudo multicêntrico recente revelou que 35% dos pacientes com RSCcPN apresentaram recorrência em 6 meses¹. Precisamos saber identificar os fatores de risco potenciais associados à piora dos desfechos nesses casos de difícil tratamento. A endotipagem associada ao uso dos biomarcadores pode ajudar a identificar quais pacientes apresentam inflamação tipo 2 e que responderiam melhor a esses novos tratamentos^{2,3}.

Recentemente, a atualização do EPOS 2020 apresentou uma classificação de diferentes subtipos de RSC baseada em características fisiopatogênicas comuns ou em aspectos clínicos que permitam prever respostas terapêuticas. Didaticamente, essa classificação envolve a existência de uma doença de base, a distribuição anatômica, o endótipo dominante e a apresentação fenotípica (Figuras 1 e 2).



RSFA, rinossinusite fúngica alérgica; DACC, doença atópica do compartimento central; RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; RSCe, rinossinusite crônica eosinofílica; COM, complexo óstio-meatal

Figura 1. Classificação da RSC primária (Adaptado de Grayson et al.⁴)

Inicialmente, as RSC podem ser divididas em primárias ou secundárias, a depender da presença de uma doença específica de base que leve à inflamação crônica nasossinusal.

Em relação à distribuição anatômica, as RSC primárias podem ser divididas em localizada ou difusa. Nas formas localizadas ou unilaterais, podem por sua vez apresentar endótipo dominante com inflamação do tipo 2 (rinossinusite fúngica alérgica unilateral) ou não tipo 2 (sinusite isolada). Já as formas difusas, onde o comprometimento dos seios paranasais é bilateral, da mesma forma também pode ser dividida em inflamação predominante do tipo 2 (onde temos a rinossinusite crônica com pólipos nasal eosinofílica, a rinossinusite fúngica alérgica bilateral e a doença atópica do compartimento central) ou não tipo 2, como nas rinossinusites crônicas não eosinofílicas).

Nas RSC primárias, focaremos os subtipos relacionados à predominância do endótipo do tipo 2, pois são as únicas formas de RSC nos quais os imunobiológicos atuais apresentam aplicabilidade clínica.

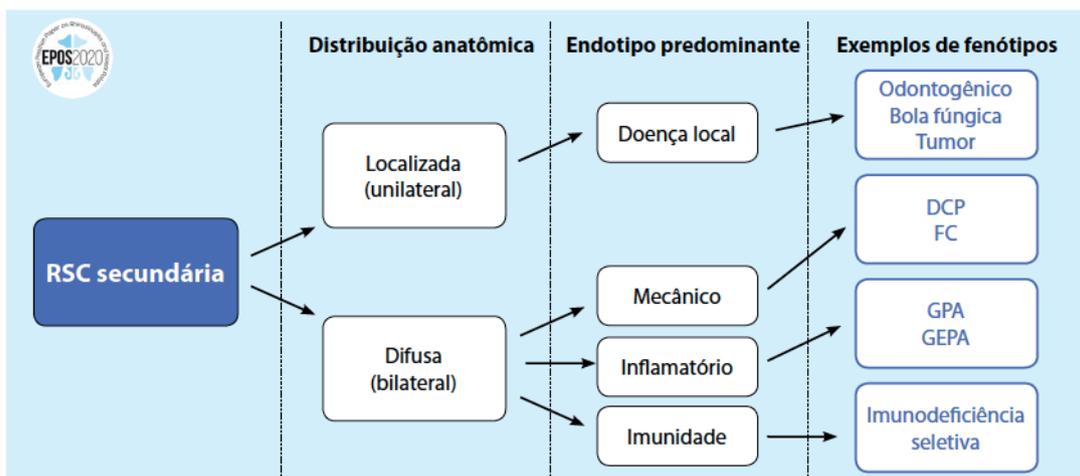
Da mesma maneira que as RSC primárias, as RSC secundárias podem ser subdivididas em formas localizadas ou difusas, de acordo com a distribuição anatômica. As formas localizadas de RSC secundária geralmente apresentam um componente anatômico ou patológico específico e localizado como as sinusites odontogênicas, a bola fúngica ou os

quadros secundários a tumores. Já as formas difusas podem ser decorrentes de alterações mecânicas inatas (discinesias ciliares primárias e a fibrose cística), alterações inflamatórias autoimunes (granulomatose com poliangite -GPA- e a granulomatose eosinofílica com poliangite -GEPA-) e as relacionadas às imunodeficiências seletivas.

Nas RSC secundárias, abordaremos aquelas relacionadas às vasculites autoimunes, como a GPA e GEPA, que podem ser tratadas com os imunobiológicos (Figura 2).

INFLAMAÇÃO TIPO 2 NAS RSCcPN

A inflamação do tipo 2, anteriormente chamada de inflamação do tipo T auxiliar do tipo 2, foi assim denominada por ser orquestrada por mediadores inflamatórios produzidos por células T auxiliares 2 (Th2), como as citocinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, tendo o eosinófilo como o principal marcador celular, além da presença elevada de IgE local ou circulante. Posteriormente, foram identificadas que outras células não Th2, como as células linfóides inatas do tipo 2 (ILC2), são também responsáveis por produzir as mesmas citocinas produzidas por células Th2, passando então este tipo de inflamação a ser nomeado simplesmente como do tipo 2. As ILC2 atuam como efetoras precoces da inflamação tipo 2 liberando IL-5, IL-9 e IL-13 antes da resposta alérgica, pois sua ativação independe da produção de IgE e de sua ligação com o antígeno.⁵



RSC, rinossinusite crônica; DCP, discinesia ciliar primária; FC, fibrose cística; GPA, granulomatose com poliangite (D. Wegener); GEPA, granulomatose eosinofílica com poliangite (D. de Churg Strauss).

Figura 2. Classificação da RSC secundária (Adaptado de Grayson et al.⁴)

Quando ocorre uma lesão da barreira mucosa uma resposta imunológica autolimitada é gerada. Ela pode ser do tipo 1 no caso de vírus, tipo 2 para parasitas e tipo 3 para bactérias e fungos. Na resposta do tipo 1, uma das principais citocinas é o INF- γ . No tipo 2, temos as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 e, no tipo 3, as IL-17 e IL-22.² Cada resposta imunológica utiliza uma via rápida através das células linfoides inatas (ILC-1, 2 ou 3) e outra lenta gerada pelos linfócitos T auxiliares (Th1, Th2, Th17).² Na RSC tais respostas, quer sejam do tipo 1, 2 ou 3 ou suas combinações, tornam-se crônicas.²

A reação tipo 2 engloba respostas inatas e adaptativas cujo objetivo é promover a proteção nas barreiras mucosas, particularmente na defesa contra parasitas e na resposta a alérgenos.^{3,5} Diversos estímulos promovem uma resposta tipo 2, como a presença de helmintos, alérgenos, infecções bacterianas e vírus. A resposta tipo 2 caracteriza-se pela presença de linfócitos Th2, linfócitos B, plasmócitos produtores de IgE, eosinófilos, basófilos e mastócitos, e está associada à diversas citocinas como a IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Algumas citocinas produzidas e liberadas pelo epitélio, como a linfopoetina do estroma tímico (TSLP), IL-25 e IL-33 podem iniciar ou amplificar as respostas do tipo 2.³

Além das doenças alérgicas clássicas como a rinite alérgica, a conjuntivite e dermatite atópica e alguns tipos de asma, algumas formas de RSC são também caracterizadas por reação do tipo 2, como a maioria das formas de RSCcPN (especialmente na população caucasiana), nos pacientes com doença respiratória exacerbada por AINH (DREA) e na granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA).²

Nos processos alérgicos as células dendríticas captam os antígenos na mucosa e os apresentam a linfócitos T, que se diferenciam em linfócitos Th2, que por sua vez produzem e secretam IL-4 e IL-13 induzindo linfócitos B naive a se diferenciarem em plasmócitos produtores de IgE específico (Figura 1). A IgE circulante liga-se a receptores de alta afinidade presentes em mastócitos e basófilos e, ao entrar em contato posteriormente contra o mesmo antígeno, estas células são ativadas liberando histamina, prostaglandinas e diversas citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-5 e IL-13). Tais mediadores induzem a produção de muco, promovem broncoconstrição, congestão e prurido nasal, além de criar um ciclo reverberante de atração de eosinófilos circulantes para o órgão periférico.^{3,5} (Figura 3)

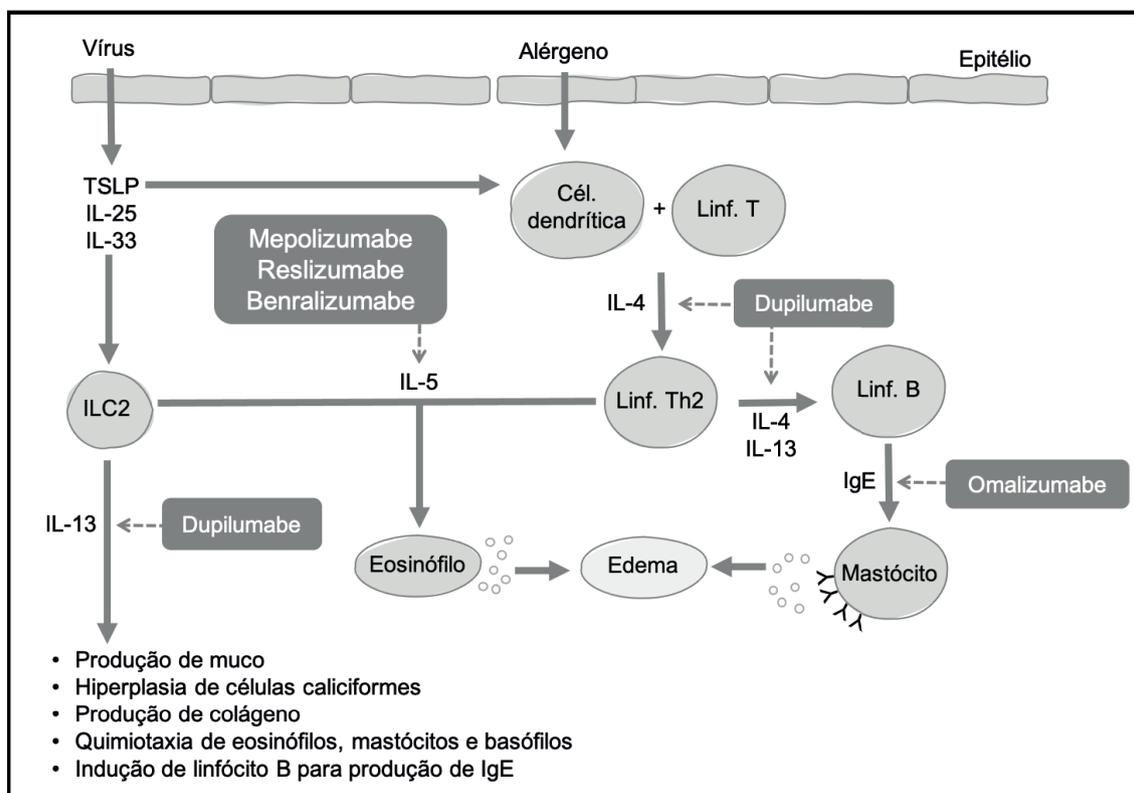


Figura 3. Esquema da reação tipo 2 na mucosa nasossinusal e potencial local de ação das terapias com imunobiológicos (ou anticorpos monoclonais).

Adaptado de Fokkens WJ e Damask CC.,^{2,3}

EFEITOS DAS INTERLEUCINAS DO TIPO 2 NAS RSC

A IL-5 é uma citocina pró-eosinofílica que controla a diferenciação e maturação dessas células na medula óssea, bem como induzem a ativação e aumentam a sobrevivência tecidual, reduzindo o grau de apoptose.^{3,6,7}

Os efeitos da IL-4 englobam a diferenciação de linfócitos T em Th2, indução dos linfócitos B para produção de IgE, quimiotaxia para eosinófilos e recrutamento e ativação de mastócitos e basófilos.^{3,6,7}

A IL-13 é quimiotáxica para eosinófilos, induz linfócitos B a produzirem IgE e ativa mastócitos e basófilos. Além disto induzem a secreção de muco, hiperplasia de células caliciformes e produção de colágeno.^{3,6,7}

A IL-33 também é um mediador da inflamação do tipo 2. Liga-se a um receptor de superfície em linfócitos Th2, ILC2, basófilos, eosinófilos, mastócitos, células dendríticas entre outras, ativando a inflamação nas vias respiratórias. A exposição direta do epitélio das vias aéreas ao *S. aureus* aumenta a expressão de IL-33 e TSLP, que induzem a produção de citocinas como a IL-5 e IL-13, desempenhando um papel no aparecimento e/ou manutenção da inflamação tipo 2 na RSCcPN.^{2,7}

COMO DIAGNOSTICAR INFLAMAÇÃO DO TIPO 2 NAS RSC

O diagnóstico de inflamação do tipo 2 nas doenças nasossinusais pode ser feito clinicamente e por exames complementares.

Os princípios e justificativas para o tratamento com biológicos em pacientes com RSCcPN tipo-2, são baseados em 3 fatores: 1) na perspectiva e riscos da cirurgia, 2) eficácia e efeitos adversos dos biológicos e 3) no aconselhamento e participação do paciente no processo de tomada de decisão. O acompanhamento clínico, endoscópico e laboratorial dos efeitos da droga, permitem reconhecer os respondedores à terapia, e consequentemente a continuidade ou não dos imunobiológicos.

Nas RSC, alguns fenótipos são caracterizados por reação tipo 2^{2,3} como, a Rinossinusite crônica com Pólipo Nasal e Rinossinusite Crônica eosinofílica (RSCcPN/RSCe), a Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA) e a Doença Atópica do Compartimento Central (DACC).

RINOSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPO NASAL (INFLAMAÇÃO TIPO 2)

Doença que acomete a faixa etária mais tardia, entre 30 a 50 anos, apresenta exacerbações agudas, perda do olfato, asma de início tardio, e que respondem bem a corticosteroide oral e tópico.

Um subtipo importante, que apresenta prognóstico mais reservado, é a DREA, cujas características diagnósticas são a presença de pólipos nasais, asma e intolerância à aspirina ou anti-inflamatórios não hormonais. O diagnóstico de DREA pode ser estabelecido apenas clinicamente quando tais achados são evidentes. Entretanto, em alguns casos é necessário a realização de testes como a provocação oral com aspirina ou espirometria, para comprovação de intolerância à aspirina ou anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e presença de asma, respectivamente.⁶ Os principais sintomas observados são obstrução nasal, rinorreia e asma grave após ingestão dos AINH. Sintomas gastrointestinais e urticária podem ocorrer em até 30% dos pacientes. Em geral a doença surge após os 35 anos de idade, sendo mais frequente em mulheres sem história de atopia⁸⁻¹⁰.

Dentre os fenótipos de RSCcPN associados a resposta inflamatória do tipo 2, duas delas apresentam uma associação mais forte com alergia, mediada por IgE, como a RSFA e a DACC.

RINOSINUSITE FÚNGICA ALÉRGICA (RSFA)

A RSFA geralmente acomete pacientes adolescentes ou adultos jovens, imunocompetentes, e que apresentam forte componente atópico. Embora ainda não haja um consenso quanto a este diagnóstico, os critérios mais aceitos são os 5 elementos estabelecidos por Bent e Kuhn¹¹: (1) Presença de rinossinusite crônica com pólipos nasais, (2) hipersensibilidade mediada por IgE para fungos, (3) mucina eosinofílica (comumente há intensa degranulação eosinofílica com formação de cristais de Charcot-Leyden), (4) presença de estruturas fúngicas não invasivas e (5) alterações radiológicas características da presença de fungos, como hiperdensidades compactas nos seios paranasais (combinação de vários metais concentrados pelos fungos).² Tem sido tratada com múltiplos cursos de corticosteroide oral e tópico, antibióticos e múltiplas cirurgias.

DOENÇA ATÓPICA DO COMPARTIMENTO CENTRAL (DACC)

Embora a atopia não seja universalmente associada à RSC, em algumas formas há uma clara associação entre RSC e atopia. Nesses casos, recentemente descritas como DACC⁸, a RSC se apresenta habitualmente a partir dos 18 anos, com outras manifestações alérgicas presentes, como rinite alérgica, dermatite e asma, geralmente presentes desde a infância. Tais pacientes normalmente não apresentam alterações do olfato. Ao exame endoscópico, chama a atenção a presença de alterações polipoides nas conchas médias e superiores e no septo pósterio-superior, enquanto a mucosa dos seios paranasais se apresenta normal ou com poucas alterações.⁸ Na DACC costuma haver uma boa resposta a tratamentos envolvendo corticosteroide tópico e oral.

Duas formas de RSC secundárias a processos auto-imunes, a Granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA) e a Granulomatose com poliangéite (GPA), ambas de etiologia ainda indeterminada, têm sido cada vez mais exploradas quanto ao uso de imunobiológicos.

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGÉITE (GEPA)

A GEPA, ou síndrome de Churg-Strauss, é uma vasculite de pequenos vasos, e que se diferencia das demais vasculites pela presença de asma grave e eosinófilos (séricos e locais) extremamente elevados em adultos. A manifestação nasossinusal normalmente acontece nas primeiras fases da doença (prodromica ou eosinofílica), manifestada clinicamente como rinite alérgica, rinossinusites de repetição ou RSCcPN. Laboratorialmente, as alterações encontradas são inespecíficas, como eosinofilia maior que 10% ou mais de 1.000 células/ μ L, elevação de provas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa), aumento sérico de IgE, de fator reumatoide (FR) e fator antinuclear (FAN). Associa-se com alterações renais e neuropatia, sendo que a biopsia revela a vasculite. Embora seja uma doença de natureza auto-imune, apenas 30 a 40% dos pacientes apresentam p-ANCA positivo.^{2,3}

O diagnóstico de GEPA é firmado quando há 4 das 6 seguintes alterações, segundo os critérios do Colégio Americano de Reumatologia¹²: (1) Asma, (2) Eosinofilia sérica > 10%, (3) Mono ou polineuropatia, (4) Opacidade pulmonar transiente ou migratória, (5) Alterações em seios paranasais e (6) Biópsia demonstrando inflamação envolvendo vasos e acúmulo de eosinófilos no compartimento extravascular.

GRANULOMATOSE COM POLIANGÉITE (GPA)

A Granulomatose com poliangéite (GPA), anteriormente denominada de Granulomatose de Wegener, é definida como uma doença inflamatória crônica autoimune, de etiologia desconhecida, caracterizada por lesões granulomatosas necrosantes e vasculite sistêmica de pequenos e médios vasos, fortemente associada a anticorpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA)².

Vários estudos in vitro e in vivo indicaram que o ANCA induz a vasculite sistêmica¹¹ pela ligação e ativação de neutrófilos, que causa a liberação de radicais de oxigênio, enzimas líticas e citocinas inflamatórias. O ANCA também pode induzir a formação de complexos imunes e aderir diretamente a células endoteliais, causando vasculite¹³. Embora o c-ANCA (anti-proteinase-3) seja altamente específico para GPA, o gatilho inicial pode ser uma infecção ou outros fatores ambientais possivelmente combinados com uma suscetibilidade genética^{2,14}.

A GPA é definida quando há 2 dos 4 critérios diagnósticos estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia¹⁴: (1) Alteração no exame de urina rotina (presença de cilindros hemáticos ou mais do que 4 hemácias por campo de maior aumento); (2) Alterações em radiografias de tórax (nódulos, cavidades, infiltrados inflamatórios); (3) Úlceras orais ou secreção nasal e (4) biópsia mostrando inflamação granulomatosa.

Atualmente existem alguns anticorpos monoclonais sendo usados no tratamento da GPA e serão discutidos adiante.

REFERÊNCIAS

1. DeConde, A. S., Mace, J. C., Levy, J. M., Rudmik, L., Alt, J. A., & Smith, T. L. (2016). Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*, 127(3), 2017 550-55. doi: 10.2500/194589217821335822.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. Damask CC, Ryan MW, Casale TB, Castro M, Franzese CB, Lee SE et al. Targeted Molecular Therapies in Allergy

- and Rhinology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Nov 3;194:5998-20965233. doi: **10.1177/0194599820965233**.
4. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; in press.
 5. Lloyd CM, Snelgrove RJ. Type 2 immunity: Expanding our view. *Sci Immunol.* 2018 Jul 6;3(25):eaat1604. doi: **10.1126/sciimmunol.aat1604**.
 6. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jan;15(1):35-50. doi: **10.1038/nrd4624**.
 7. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Apr;124(4):326-332. doi: **10.1016/j.anai.2019.12.001**.
 8. Marcus S, Schertzer J, Roland L T, Wise S K, Levy J M, & DelGaudio J M. Central compartment involvement in aspirin-exacerbated respiratory disease: the role of allergy and previous sinus surgery. (2019). *International Forum of Allergy & Rhinology.* doi:**10.1002/alf.22454**.
 9. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, Bonini M ET al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy.* 2019 Jan;74(1):28-39. doi: **10.1111/all.13599**.
 10. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwarra K, Mita H et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int.* 2019 Jul;68(3):289-295. doi: **10.1016/j.alit.2019.05.001**.
 11. Bent JKuhn FA Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:580- 588.
 12. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1094-100. doi: **10.1002/art.1780330806**.
 13. Fokkens, W. J., Lund, V., Bachert, C., Mullol, J., Bjermer, L., Bousquet, J., Hellings, P. W. (2019). EUFOR EA Consensus on Biologics for CRS w NP with or without asthma. *Allergy.* doi:**10.1111/all.13875**.
 14. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1101-7. doi: **10.1002/art.1780330807**. PMID: 2202308.

Imunobiológicos

Diversos produtos imunobiológicos estão sendo estudados para uso em doenças respiratórias, como anti-IgE (omalizumabe), anti-IL-5 (mepolizumabe, reslizumabe, benralizumabe), anti-IL-4 e anti-IL-13 (dupilumabe), dentre outros. Cada um deles será discutido abaixo. Seu local de ação na reação imunológica está representado na Figura 3³.

OMALIZUMABE (ANTI-IGE)

Omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE aprovado em 2003 pelo FDA para o tratamento de asma alérgica moderada-persistente não controlada com corticosteroides inalatórios, sendo o primeiro biológico usado para doenças inflamatórias do tipo 2.^{1,2,3,4} Estudos demonstraram melhora no controle da asma, redução no número de exacerbações e da necessidade de corticosteroide oral e do uso de medicações de resgate.² Recentemente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou omalizumabe para uso em rinosinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), como tratamento complementar aos corticosteroides intranasais, em pacientes adultos acima de 18 anos.

MECANISMO DE AÇÃO

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE que reconhece e se liga ao receptor Fc de alta afinidade de IgE em uma variedade de células inflamatórias no sangue e fluido intersticial, bloqueando a cascata inflamatória mediada por IgE e reduzindo significativamente as concentrações séricas de IgE livre de maneira dependente da dose.^{3,5,6} Omalizumabe também tem um efeito secundário, resultando na regulação negativa do receptor Fc em basófilos, mastócitos e células dendríticas que levam à redução da liberação de mediadores inflamatórios, além da redução sérica de IgE livre.^{5,7}

Ao se ligar seletivamente à IgE circulante, o omalizumabe impede a ligação da IgE aos mastócitos e outras células efectoras. Sem a IgE ligada à superfície, essas células são

incapazes de reconhecer alérgenos, evitando assim a ativação celular por antígenos e conseqüentemente os sintomas alérgicos/asmáticos subsequentes. A redução na densidade do receptor de IgE nas células efectoras resulta na melhora significativa dos parâmetros de inflamação das vias aéreas.⁴

Após a administração subcutânea, omalizumabe é lentamente absorvido, atingindo o pico das concentrações séricas após uma média de 7 a 8 dias, com meia-vida terminal de 26 dias.^{8,9}

REVISÃO DO USO EM OUTRAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

Em adultos e adolescentes (≥ 12 anos de idade) com asma alérgica moderada a grave, a administração subcutânea de omalizumabe como terapia adjuvante com corticosteroides inalatórios melhorou o número de exacerbações da asma, uso de medicação de resgate, pontuação de sintomas de asma e qualidade de vida (QOL) em comparação com o placebo durante os ensaios duplo-cegos de 28 e 32 semanas. Além disso, o uso concomitante de corticosteroides inalatórios diminuiu significativamente em pacientes que receberam omalizumabe. Em geral, os resultados dos estudos de extensão mostraram que os efeitos benéficos do omalizumabe se mantiveram durante um período total de 52 semanas.⁴

Uma abordagem descrita na literatura para paciente com Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina e outros anti-inflamatórios não hormonais (DREA) intratável é o uso de omalizumabe, além dos medicamentos que o paciente geralmente toma. O mecanismo por trás disso é a supressão da produção de PGD₂ e superprodução de CysLT, em vez da atenuação da inflamação eosinofílica. Omalizumabe suprime a ativação dos mastócitos em pacientes com urticária intratável e também se considera que é eficaz como estabilizador de mastócitos para pacientes com DREA.^{10,11} Dois relatos de caso mostraram melhora clínica e perda da sensibilidade à aspirina em pacientes com DREA e asma grave após tratamento com omalizumabe.^{12,13}

REVISÃO DO USO EM RSC (EFICÁCIA)

Dadas as altas concentrações de IgE na mucosa no tecido do pólipó nasal e sua relevância para a gravidade da doença e comorbidade, as estratégias para antagonizar a IgE podem ser relevantes em pacientes com RSCcPN.¹⁴

Poucos estudos avaliaram o efeito do omalizumabe na RSC.^{3,5} Em um estudo de fase II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com RSCcPN e asma associada conduzido por Gevaert et al., selecionaram pacientes para receber 4 a 8 doses subcutâneas de omalizumabe (n=16) ou placebo (n= 8) por 16 semanas. (15) Houve redução significativa nas pontuações do escore de pólipó nasal (uma escala de medida que classifica o tamanho, localização e grau de obstrução do pólipó) e no escore tomográfico de Lund-MacKay (medida quantitativa da inflamação por tomografia computadorizada dos seios paranasais) no grupo omalizumabe em comparação com o grupo placebo. Além disso, o omalizumabe teve um efeito benéfico significativamente maior sobre os sintomas das vias aéreas superiores, incluindo congestão nasal, rinorreia anterior e perda do olfato, bem como sintomas das vias aéreas inferiores, incluindo sibilância e dispneia. É importante ressaltar que o omalizumabe também foi associado a melhores escores de qualidade de vida em pacientes com RSCcPN e asma.^{3,5,15} Pinto et al. em outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em RSCcPN refratária, randomizaram pacientes para receber Omalizumabe ou placebo por 6 meses.¹⁶ O tratamento com omalizumabe foi associado a uma melhora significativa na qualidade de vida (SNOT-20) em vários intervalos de tempo, incluindo 3, 5 e 6 meses de acompanhamento em comparação com a linha de base, ao passo que não houve mudanças significativas no grupo de controle.^{3,16}

Rivero e Liang (2017), em uma revisão sistemática na qual estudos de terapia anti-IgE foram avaliados, não encontraram uma redução estatisticamente significativa no escore de pólipó nasal em comparação com o grupo placebo, embora tivesse uma tendência de melhora.¹⁷ A análise post hoc dos estudos nos quais os pacientes tinham asma grave concomitante como critério de inclusão formal, evidenciou uma redução estatisticamente significativa no escore de pólipó nasal. Concluíram que a terapia anti-IgE reduz a pontuação no score dos pólipos nasais em pacientes com asma grave associada.¹⁷

Em uma revisão sistemática, Tsetsos et al. (2018) compararam os resultados dos ensaios clínicos randomizados conduzidos por Gevaert et al. (2013) e por Pinto et al. (2010), que exploraram a eficácia do omalizumabe como uma opção terapêutica alternativa em pacientes com RSCcPN e asma associada.¹⁸ A melhora clínica foi medida em ambos os ensaios clínicos por meio do escore total de pólipó nasal, opacificação sinusal pré- versus pós-tratamento na tomografia computadorizada de seios paranasais, medidas de qualidade de vida e pico do fluxo de ar nasal, fluxo inspiratório nasal e olfato (UPSIT).^{5,18} O ensaio clínico conduzido por Pinto et al. (2010) não encontrou alterações estatisticamente significativas em nenhuma das categorias citadas. O estudo conduzido por Gevaert et al. (2013), por outro lado, encontrou melhora significativa em todas as medições, exceto para fluxo de ar nasal e olfato.^{5,18} Deve-se ressaltar também que o estudo realizado por Gevaert et al. (2013) teve algumas limitações potenciais, incluindo um número limitado de participantes (n=24) e inflamação eosinofílica basal mais elevada nos indivíduos tratados com placebo, apesar da randomização.^{5,18} O braço do estudo com placebo também apresentou uma taxa de abandono de 50%. O estudo conduzido por Pinto et al. (2010) também observou limitações em relação ao número de participantes inscritos, destacando a necessidade de um ensaio com maior número de pacientes.^{5,18} Duas outras revisões sistemáticas também apontaram a necessidade de avaliação adicional da eficácia da terapia anti-IgE nesses pacientes.^{19, 20} Além da comprovação do benefício clínico, outros obstáculos precisam ser superados para que o omalizumabe seja oficialmente incorporado na terapia efetiva da RSCcPN. A relação custo-efetividade não foi avaliada em nenhum dos estudos mencionados, apesar de ser um fator crucial no manejo dessa doença.¹⁸

Gevaert et al. (2020) publicaram os resultados dos estudos de Fase III POLYP 1 e 2.²³ Demonstraram que os doentes tratados com omalizumabe obtiveram melhorias estatisticamente significativas no score de pólipó nasal médio (POLYP 1: -1,08 versus 0,06; p < 0,0001, POLYP 2: -0,90 versus -0,31; p = 0,014) e na pontuação diária de congestão nasal (NCS - POLYP 1: -0,89 versus -0,35; p = 0,0004, POLYP 2: -0,70 versus -0,20; p = 0,0017) em comparação com o placebo à semana 24 (objetivos co-primários). Todos os doentes receberam corticosteroide intranasal (mometasona) como terapêutica de base. Em ambos os estudos, os doentes tratados com omalizumabe demonstraram melho-

rias significativas no NPS (Nasal Polyp score) e no NCS (Nasal Congestion Score) desde a primeira avaliação na quarta semana, em comparação com o placebo. Entre os objetivos secundários, foram observadas melhorias na avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (Sino-Nasal Outcome Test-22 - SNOT-22), no Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), no Total Nasal Symptom Score (TNSS) e no sentido do olfato. Além disso, foram observadas reduções na rinorreia posterior e rinorreia anterior. Nos estudos, omalizumabe foi geralmente bem tolerado e o seu perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores.²³

A diferenciação frequentemente proposta de pacientes com pólipos nasais em indivíduos não alérgicos com eosinófilos sanguíneos elevados para escolher terapia com anti-IL-5, e pacientes alérgicos para abordagens anti-IgE, não é apoiada por evidências. Omalizumabe funcionou pelo menos tão bem em indivíduos não alérgicos em comparação com indivíduos alérgicos. Sabe-se que o omalizumabe diminui os anticorpos IgE livres, mas ainda não está claro qual biomarcador é importante para o efeito clínico em pólipos nasais. Nenhum biomarcador atualmente usado, como eosinófilos sanguíneos ou IgE sérica total, demonstrou ajudar na seleção ou predição de respostas a bioterapêuticos.²⁴ No estudo de Gevaert e col. (2013) em pacientes

com RSCcPN e asma associada, omalizumabe diminuiu significativamente os escores de pólipos nasais totais e a opacificação dos seios paranasais e melhorou sintomas nasais, incluindo o olfato, em indivíduos alérgicos e não alérgicos.¹⁵ Além disso, omalizumabe melhorou significativamente os sintomas de asma e a qualidade de vida, independentemente da presença de alergia²⁵. Observações recentes que demonstram a eficácia em pacientes com asma não alérgica apoiam esses achados.²⁵

O efeito da terapia biológica anti-IgE também foi explorado em subconjuntos de pacientes com Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA).⁵ Relatórios observacionais mostraram que pacientes com GEPA se beneficiam da terapia com omalizumabe no contexto de asma e doença sinusal associada. O mecanismo do omalizumabe não tem como alvo a vasculite subjacente, contribuindo para a fisiopatologia do GEPA. No entanto, acredita-se que o efeito secundário do omalizumabe, que leva à apoptose indireta dos eosinófilos, ajude a melhorar os sintomas clínicos em pacientes com manifestações clínicas específicas. Uma revisão retrospectiva de 17 pacientes com asma e GEPA refratário ou recidivante tratados com omalizumabe apresentou uma diminuição na dosagem de prednisona para menos de 7,5 mg/dia, mas não mostrou uma diminuição nos níveis médios de eosinófilos.²¹

Tabela 1. Ensaios clínicos sobre a eficácia de Omalizumabe na RSCcPN e na RSFA.

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos/ Resultados
Mostafa (2020)	ECRC	20 pacientes com RSFA	<ul style="list-style-type: none"> Omalizumabe dose única de 150mg com 2 semanas após cirurgia (n=10) Corticoide tópico 2x dia por 6 meses iniciando 2 semanas após cirurgia (n=10) 	Melhora significativa nos dois grupos, mas grupo com Omalizumabe foi melhor na resposta clínica e endoscópica.
Pinto et al. (2010)	ECDCPC	14 pacientes com RSCcPN / RSCsPN	<ul style="list-style-type: none"> Omalizumabe no início do estudo e a cada 4 semanas por 24 semanas (n=7) Placebo por 24 semanas (n=7) 	Não encontrou alterações estatisticamente significantes em nenhum dos desfechos, exceto para a melhora no SNOT-20 em vários intervalos de tempo no grupo Omalizumabe.
Gevaert et al. (2013)	ECDCPC	24 pacientes com RSCcPN e asma	<ul style="list-style-type: none"> Omalizumabe dose máxima de 375 mg por via subcutânea (4 a 8 doses subcutâneas por 16 semanas (n=16) Placebo por 16 semanas (n=8) 	Encontrou melhora significativa em todos os desfechos no grupo Omalizumabe, exceto para fluxo de ar nasal e olfato.
Gevaert et al. (2020)	ECDCPC – Fase 3	Polyp 1 • 138 pacientes com RSCcPN Polyp 2 • 127 pacientes com RSCcPN	<ul style="list-style-type: none"> Omalizumabe 75 a 600 mg por injeção subcutânea a cada 2 ou 4 semanas, dependendo do nível sérico de IgE total pré-tratamento e peso corporal por 24 semanas (n=134) Placebo por 24 semanas (n=138) 	Omalizumabe foi bem tolerado e melhorou significativamente os resultados endoscópicos e clínicos dos pacientes com RSCcPN com resposta inadequada aos corticosteroides intranasais em comparação ao grupo placebo.

RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasais; RSCsPN = rinossinusite crônica sem pólipos nasais; ECRC = ensaio clínico randomizado cego; RSFA = Rinossinusite fúngica alérgica; ECDCPC = ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado; SNOT-20 = SinoNasal Outcomes Test-20.

Omalizumabe demonstrou ser clinicamente benéfico em pacientes com asma moderada a grave e RSFA associada.²² Mostafa e col. (2020) compararam uma única injeção pós-operatória de omalizumabe com spray de corticosteroides intranasais duas vezes ao dia por 6 meses em pacientes com diagnóstico de RSFA, sendo os pacientes avaliados em um intervalo de 4 semanas por 6 meses. Vinte pacientes foram incluídos e divididos aleatoriamente em dois grupos: 10 pacientes receberam uma única injeção subcutânea de omalizumabe (150 mg) 2 semanas após a cirurgia; 10 pacientes receberam spray nasal de budesonida ou furoato de mometasona, 100 µg duas vezes ao dia por 6 meses, começando 2 semanas no pós-operatório. Ambos os tratamentos foram eficazes ao final de 24 semanas de acompanhamento, mas o grupo omalizumabe mostrou uma resposta endoscópica e clínica mais significativa, principalmente nos sintomas alérgicos como espirros, coceira e secreção nasal. Não houve efeitos colaterais significativos em nenhum dos grupos.⁸

REVISÃO DO USO EM RINITE ALÉRGICA

Em um estudo recente, a coexistência de asma e Rinite Alérgica (RA) foi considerada a multimorbidade alérgica mais comum, apoiando a hipótese de “uma via aérea, uma doença” e características epidemiológicas, patológicas e fisiológicas comuns, e uma abordagem terapêutica comum para rinite e asma.^{26, 27} A associação de rinoconjuntivite e sintomas de asma mostrou-se frequente e associada a sintomas de asma mais graves em pacientes com RA concomitante.^{26, 28}

Os estudos clínicos controlados randomizados e do tipo observacional demonstraram a eficácia e segurança do omalizumabe em pacientes com RA. As populações do estudo incluíram pacientes com história de RA sazonal ou perene, bem como aqueles com RA sazonal e asma grave concomitante. Nesses estudos, o omalizumabe proporcionou melhora nos sintomas, conforme indicado por escores de sintomas significativamente mais baixos no tratamento, redução no uso de medicação concomitante e de resgate, melhora na qualidade de vida, diminuição dos níveis de IgE e redução nas exacerbações da asma.²⁶

Omalizumabe foi associado a uma redução significativa no uso de corticosteroides e beta agonistas de curta ação se os pacientes com DREA apresentassem rinite alérgica e asma concomitantes. Se os pacientes com DREA não tinham doença

respiratória alérgica concomitante, o omalizumabe não teve efeito significativo sobre os pacientes com DREA no que diz respeito ao uso de corticosteroides ou ao número de recipientes de beta agonistas de curta ação de resgate usados.²⁹

INDICAÇÕES

Omalizumabe é usado para tratamento de asma alérgica persistente moderada a grave em adultos e crianças (acima de 6 anos de idade) cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios. Segurança e eficácia não foram estabelecidas em outras condições alérgicas. Omalizumabe é indicado também como terapia adicional para uso adulto e pediátrico (acima de 12 anos de idade) em pacientes com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento com anti-histamínicos H1.⁶

Recentemente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou omalizumabe para uso em rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) em adultos (18 anos de idade ou mais) que já estão recebendo corticosteroides intranasais, mas cujos sintomas não são bem controlados por esses medicamentos.⁶

POSOLOGIA

Omalizumabe é absorvido lentamente após a administração subcutânea, e a meia-vida média de eliminação é de 26 dias, permitindo a administração infrequente do medicamento.⁴ Omalizumabe é administrado por injeção subcutânea a cada 2 a 4 semanas, com dosagem baseada pelo nível sérico basal de IgE (UI/mL), medido antes do início do tratamento, e pelo peso corpóreo (kg).⁵

Uma vez que o omalizumabe não se liga à IgE que já está ligada a receptores nas células efectoras, o início da atividade clínica é um pouco retardado. Ensaios clínicos mostraram benefícios em relação ao placebo após 4 semanas de terapia, embora os efeitos máximos possam demorar mais tempo.⁴

A corticoterapia sistêmica ou inalatória não deve ser interrompida imediatamente após o início da terapia com omalizumabe, mas, em vez disso, a redução da dosagem de corticosteroides deve ser tentada gradualmente ao longo de várias semanas sob a orientação médica.⁴

SEGURANÇA

Omalizumabe foi geralmente bem tolerado em adolescentes e adultos com asma alérgica em ensaios clínicos.⁴ Deve ser administrado em clínica, devido a um risco de 0,2% de anafilaxia.⁵ Anteriormente, havia preocupações de que Omalizumabe fosse associado a malignidade; entretanto, dados do estudo de coorte prospectivo EXCELS sugerem que este não é o caso.³⁰ Em 2014, o FDA adicionou riscos cardiovasculares ao rótulo do omalizumabe. As reações mais comuns foram infecção do trato respiratório superior, reação no local da injeção, dor de cabeça, embora a incidência de eventos adversos com Omalizumabe tenha sido semelhante à do placebo.^{4,5} As reações locais mais comuns com o omalizumabe subcutâneo incluem hematomas, vermelhidão, calor e coceira. A maioria das reações no local da injeção ocorre dentro de 1 hora após a administração da medicação, e sua frequência geralmente diminui com o uso continuado do medicamento.⁴ Embora relações causais não tenham sido demonstradas, doenças semelhantes à vasculite eosinofílica, como a GEPA, também foram relatadas com omalizumabe, geralmente com redução concomitante da terapia com corticosteroides.¹⁷ Por último, a infecção oportunista com herpes zoster e infecções helmínticas são riscos teóricos e o monitoramento dessas infecções deve ser realizado a critério médico.¹⁷

REFERENCIAS

1. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-2319. doi:10.1111/all.13875
2. Casale TB. Biologics and biomarkers for asthma, urticaria, and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1411-1421.
3. Codispoti CD, Mahdavinia M. A call for cost-effectiveness analysis for biologic therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(3): 232-239.
4. Bang LM, Greg L, Plosker GL. Omalizumab - A Review of its Use in the Management of Allergic Asthma. *Treat Respir Med*. 2004; 3(3):183-199.
5. Kartush AG, Schumacher JK, Shah R, Patadia MO. Biologic Agents for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2019; 33(2): 203–211.
6. Xolair® (omalizumabe). VPS12 = Xolair_Bula_Profissional aprovada pela ANVISA em 11/01/2021. <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/1815.pdf>
7. Kim H, Ellis AK, Fischer D, et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:48.
8. Mostafa BE, Fadel M, Mohammed MA, Hamdi TAH, Askoura AM. Omalizumab versus intranasal steroids in the post-operative management of patients with allergic fungal rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020; 277:121–128.
9. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautler A et al. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68(1):61–76.
10. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, Watai K, Kamide Y, Fukutomi Y, Sekiya K, Higashi N. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergology International* . 2019;68:289-295.
11. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K, et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9a,11b-prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1585-7.
12. Aksu K, Kurt E. Aspirin tolerance following omalizumab therapy in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:208.
13. Bobolea I, Barranco P, Fiandor A, et al. Omalizumab: a potential new therapeutic approach for aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:448.
14. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus

- on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(6):1431-1440.
15. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:110-6.
 16. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48:318-324.
 17. Rivero A, Jonathan Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2017;126(11):739-747.
 18. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinol J*. 2018;56(1):11-21.
 19. Hong CJ, Tsang AC, Quinn JG, Bonaparte JP, Stevens A, Kilty SJ. Anti-IgE monoclonal antibody therapy for the treatment of chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Syst Rev*. 2015;4:166.
 20. Santos TS, Gonçalves P, Carvalho C. Effectiveness of Omalizumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Systematic Review*. 2014;3:473-9.
 21. Jachiet M, Samson M, Cottin V, et al. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: data from 17 patients. *J Investig Dermatol*. 2016;136(9):2274-2282.
 22. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Omalizumab therapy for refractory allergic fungal rhinosinusitis patients with moderate or severe asthma. *Am J Otolaryngol*. 2015;36(5):672-677.
 23. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: two randomized phase III trials. *J Allergy and Clin Immunol* 2020. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.032
 24. Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1512-1516.
 25. Humbert M, Busse W, Hanania NA, Lowe PJ, Canvin J, Erpenbeck VJ, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:525-36.
 26. Humbert M, Bousquet J, Bachert C, Palomares O, Pfister P, Kottakis I, Xavier Jaumont X, Thomsen SF, Papadopoulos NG. IgE-Mediated Multimorbidities in Allergic Asthma and the Potential for Omalizumab Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1418-1429.
 27. Ziyab AH. Prevalence and risk factors of asthma, rhinitis, and eczema and their multimorbidity among young adults in Kuwait: a cross-sectional study. *Bio- med Res Int* 2017;2017:2184-193.
 28. Brito RC, da Silva GA, Motta ME, Brito MC. The association of rhinoconjunctivitis and asthma symptoms in adolescents. *Rev Port Pneumol* 2009;15:613-28.
 29. Jean T, Eng V, Sheikh J, Kaplan MS, Goldberg B, Yang SJ, Samant S. Effect of omalizumab on outcomes in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc*. 2019; 40:316-320.
 30. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):560-567.

MEPOLIZUMABE, RESLIZUMABE E BENRALIZUMABE (ANTI-IL-5)

MECANISMO DE AÇÃO

IL-5 é uma citocina que exerce um papel fundamental na ativação, diferenciação, quimiotaxia e sobrevivência dos eosinófilos^{1,2}. Assim como as citocinas IL-4 e IL-13, a IL-5 é um típico marcador de resposta inflamatória do tipo 2, e encontra-se aumentada em grande parte dos pacientes com RSCcPN. Entretanto, em algumas populações como a chinesa, seus níveis não se encontram elevados como nas populações caucasianas³.

Mepolizumabe e Reslizumabe são anticorpos monoclonais antagonistas da IL-5. Eles se ligam à IL-5 e inibem sua sinalização, consequentemente reduzindo a produção, maturação e sobrevivência de eosinófilos^{4,5}.

O mepolizumabe inibe a bioatividade da IL-5 com potência nanomolar ao bloquear a ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo receptor dessa citocina expressa na superfície celular do eosinófilo, de maneira a inibir a sinalização da IL-5 e reduzir a produção e a sobrevivência dos eosinófilos⁶.

Reslizumabe liga-se especificamente à IL-5 e interfere com a ligação da IL-5 ao seu receptor de superfície das células⁷.

Benralizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao receptor de IL-5. Ele se liga à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano (IL-5R α) com alta afinidade (16 pM) e especificidade. O receptor IL-5 se expressa especificamente na superfície dos eosinófilos e basófilos. A ausência da fucose no domínio Fc de benralizumabe resulta em alta afinidade (45,5 nM) aos receptores Fc γ RIII das células imunológicas efetoras como as células natural killer levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, através do aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo⁸.

REVISÃO DO USO EM OUTRAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

REVISÃO EM ASMA

Atualmente existe uma predominância de estudos relacionados à asma em relação a RSC quanto ao uso de anti-IL-5. Nesse contexto há uma revisão sistemática da Cochrane¹² relevando a robustez das evidências disponíveis,

apesar de alguma variabilidade em relação a severidade dos quadros, nos desfechos e tempo de acompanhamento. Todos imunobiológicos anti-IL-5 estudados apresentaram respostas consideradas significativas em relação a diferentes desfechos. Por exemplo reduzindo quadros de exacerbação da asma, em aproximadamente 50% dos pacientes em uso de tratamentos considerados padrão (corticosteroides inalatórios), sem controle prévio adequado da doença. Poucos estudos avaliaram o impacto desses medicamentos na qualidade de vida entre pacientes com asma eosinofílica. Nestes, o impacto foi modesto e quando estudados especificamente com instrumentos relacionando qualidade de vida e asma, não alcançavam valores com significância. Do ponto de vista laboratorial os tratamentos levavam a redução ou até zeravam os eosinófilos séricos, independente desses achados não se traduzirem em desfechos clínicos na mesma intensidade. As provas de função pulmonar também apresentavam resultados com diferença significativa favorável aos imunobiológicos, apesar de com menor magnitude. Em termos absolutos os pacientes tratados não atingiram percentuais de melhora maiores que 60%.⁹⁻¹² Não está claro, até esse momento, o número de pacientes que necessitam ser tratados para que tais efeitos sejam atingidos, assim como o impacto a longo prazo dessa terapia. Pacientes asmáticos não eosinofílicos tratados com benralizumabe também apresentaram resultados semelhantes. Não há análise entre esses tipos de pacientes com mepolizumabe e reslizumabe.

Sumariamente, as atuais evidências apontam que a terapia anti-IL-5 possa ser considerada em pacientes com asma eosinofílica de difícil manejo.

REVISÃO DO USO EM RSC (EFICÁCIA)

Estudos in vitro realizados com injeção de anti IL-5 em pólipos nasais de pacientes caucasianos mostraram um aumento da apoptose dos eosinófilos e diminuição de sua concentração tecidual⁴. Até o presente momento, existem poucos ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliando esses imunobiológicos no tratamento de pacientes com RSC. Há dois ECR com Benralizumabe, um deles em execução¹³, três com mepolizumabe (um ainda em andamento)¹⁴ e um com reslizumabe, além de duas revisões sistemáticas sobre o uso desses imunobiológicos para tratamento da RSC com polipose¹⁵⁻¹⁸. Todos eles demonstram que os diferentes imunobiológicos anti-IL-5 promovem melhora em relação ao grupo placebo nos diversos parâmetros avaliados, entre eles: qualidade de vida, obstrução nasal, necessidade de uso

de corticosteroide sistêmico para aliviar sintomas nasais, olfato, tamanho dos pólipos, opacificação na tomografia computadorizada e necessidade de cirurgia para polipose.

Gevaert P. e colaboradores em 2006 foram os primeiros a investigar a terapia anti IL-5 para RSCcPN. Nesse estudo, a melhora no escore da polipose foi de aproximadamente 50% nos grupos tratados com reslizumabe. Os autores correlacionaram melhores resultados com presença pré-tratamento de níveis mais elevados de IL-5 nasal¹⁵. Esse mesmo estudo mostrou uma eosinofilia rebote após término dos tratamentos em tempos variáveis conforme dose administrada¹⁵.

Por outro lado, estudo com mepolizumabe não mostraram efeito rebote na contagem de eosinófilos séricos após interrupção da terapia anti-IL-5. Embora a terapia com mepolizumabe também mostre globalmente benefícios em relação aos escores de tamanho de pólipo e extensão tomográfica, os percentuais de melhora também não ultrapassaram 60% dos pacientes tratados.³

Bachert et al¹⁶, no maior ECR disponível até o momento, investigaram se através da terapia anti-IL5 haveria redução da necessidade de tratamentos cirúrgicos. Essa resposta se torna ainda mais relevante diante dos custos envolvidos com os tratamentos cirúrgicos e com os próprios imunobiológicos. Os autores identificaram redução significativa no grupo tratado

com mepolizumabe em relação ao grupo placebo em termos de indicação cirúrgica baseado em critérios clínicos pré-estabelecidos. Em números absolutos, o grupo tratamento com mepolizumabe apresentou uma redução de necessidade cirúrgica de 30% em relação a 10% dos pacientes no braço placebo em um período de 9 semanas de avaliação¹⁶. Um aspecto fundamental que este estudo não conseguiu responder, possivelmente pelo seu tempo de seguimento, foi qual seria a duração dos benefícios conferidos por esta forma de tratamento.

Alguns estudos estão em andamento^{13,14} e mais dados estarão disponíveis em breve, como por exemplo para o benrazilumabe com número expressivo de pacientes com RSCcPN severa por período de 56 semanas e mepolizumabe por 52 semanas. Esses estudos poderão colaborar na definição do real papel e indicação desses imunobiológicos no tratamento da RSCcPN. A literatura disponível incluindo os ECR descritos e duas revisões sistemáticas^{17,18} até o momento demonstram que o bloqueio da resposta inflamatória relacionada aos efeitos da IL-5 se comprovam claramente na diminuição da eosinofilia sistêmica e nasal, no entanto, estudos maiores envolvendo RSC eosinofílica precisam ainda ser realizados, especialmente para buscar prever quais subgrupos de pacientes que apresentarão melhores respostas, a fim de minimizar o desperdício de recursos e maximizar os efeitos da terapia anti-IL-5 e definir o real papel desses imunobiológicos na RSC (Tabela 2).

Tabela 2. Ensaios clínicos sobre a eficácia de anti IL-5 na RSCcPN

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos/ Resultados
Gevaert P et al 2006 (16)	ECRDPC Dois centros	24 RSCcPN Reslizumabe grupo:dose 3mg/Kg grupo:dose 1mg/Kg grupo placebo	Reslizumabe única dose EV (30 minutos) ou placebo Controles após 48 hs e 1,2,4,8,12,16,20,24,28,32,36 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Sem diferença na segurança e tolerância entre os grupos Diminuição significativa de eosinófilos no sangue, nos grupos medicamentos com retorno à linha de base na semana 12. Eosinofilia rebote na semana 24 (1 mg/kg) e na semana 32 (3mg/kg) Diminuição no volume dos pólipos apenas nos pacientes com nível de IL-5 nasal aumentado
Gevaert P et al 2011 (3)	ECRDPC	30 RSCcPN • 20 mepolizumabe 750mg • 10 placebo	2 injeções com intervalo de 28 dias	<ul style="list-style-type: none"> Melhora significativa no escore de polipose e escore tomográfico em 12/20 (grupo mepolizumabe) comparado com o placebo com 1/10
Bachert et al 2017 (17)	ECRDPC	105 RSCcPN c/ doença recorrente • 54 mepolizumabe • 52 placebo	<ul style="list-style-type: none"> Mepolizumabe (750 mg de 30-30 dias) 6 doses Placebo 30-30 dias 6 doses 	<ul style="list-style-type: none"> Diferença significativa na necessidade de intervenção cirúrgica na semana 25 Grupo mepolizumabe 16 pacientes (30%) Grupo placebo 5 (10%) Diminuição significativa EVA polipose; escore endoscópico, sintomas, snot-22, em prol do grupo mepolizumabe Ausência de diferença no olfato entre os grupos

RSCcPN = rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECRDPC = ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado; SNOT-22 = SinoNasal Outcomes Test-22; EVA = escala visual analógica; NPS = nasal polyps score.

INDICAÇÕES

Mepolizumabe está indicado no tratamento de pacientes a partir de 06 anos com asma grave, de fenótipo eosinofílico⁵. Também, é indicado para o tratamento da granulomatose eosinofílica com poliangite (GEPA) recidivante ou refratária⁶.

Benralizumabe está indicado no tratamento de pacientes a partir de 12 anos com asma grave, de fenótipo eosinofílico¹³.

Reslizumabe está indicado para o tratamento de manutenção de asma grave associado à outras medicações, em pacientes acima de 18 anos¹³.

POSOLOGIA

Mepolizumabe é utilizado em forma de injeção subcutânea. Para asma, a dosagem recomendada é de 100 mg a cada 4 semanas. Em crianças de 6 a 11 anos devem ser administrados 40 mg a cada 4 semanas¹⁴. Para GEPA, a dosagem é de 300 mg a cada 4 semanas⁶.

Reslizumabe é utilizado em forma de infusão intravenosa a cada 4 semanas, na dosagem de 3 mg/kg⁵.

Benralizumabe é administrado por via subcutânea na dosagem de 30 mg a cada 4 semanas nas três primeiras doses, e em seguida a cada 8 semanas⁷.

SEGURANÇA

A segurança e tolerância dos anti-IL-5 já estão estabelecidos em estudos para tratamento da asma e RSC^{15,17}. Os anti-IL-5 foram seguros e bem tolerados e, tendo como efeitos colaterais mais comuns a cefaleia, reação no local da injeção, dor nas costas e fadiga.¹⁵ Em estudo com Mepolizumabe na RSCcPN grave, os efeitos colaterais mais observados foram: faringite, aumento da creatinina fosfoquinase sérica e mialgias^{3,16} e, o uso do Reslizumabe em pacientes com RSCcPN, foi considerada seguro e bem tolerado.⁷

Os efeitos colaterais do benralizumabe são cefaleia, faringite e reação no local da injeção^{18,19}.

Uma preocupação relacionada ao uso de anti-IL-5 era a diminuição da defesa do hospedeiro¹⁶. Entretanto, em

ensaios clínicos com mepolizumabe e benralizumabe utilizados durante 1 ano, a frequência de infecções do trato respiratório superior foi menor que o do grupo placebo.^{18,19}

Outra preocupação estava relacionada à associação dos anti-IL-5 com aparecimento de tumores malignos. No entanto, a taxa de incidência de malignidade foi semelhante ao observado no grupo placebo.¹⁸

Reações sistêmicas com o uso de mepolizumabe e benralizumabe foram reação de hipersensibilidade em 2% e 1-3% respectivamente. Cefaleia ocorreu com maior frequência durante o uso de mepolizumabe (20% maior comparado ao grupo placebo) e do Benralizumabe (7-9%) se comparado com o grupo placebo (5-7%)¹⁸.

REFERÊNCIAS

1. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992;79:3101-9.
2. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van der Heyden J, Franssen L, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy* 2003;58:371-9. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00110.x.
3. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, De Ruyck N, Blomme K, Sousa AR, Marshall RP, Bachert C. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov;128(5):989-95.e1-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21958585.
4. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158:3902-8.
5. Nucala (mepolizumab) for injection [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; November 2015.
6. Fda.gov [Internet]. Nucala (mepolizumab) Label FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000lbl.pdf. Published 2017.

7. Fda.gov [Internet]. Cinqair (reslizumab) Label FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf. Published 2017.
8. Fda.gov (Internet).Fasenra (benralizumab) <https://www.astrazeneca.com/media-centre/pressreleases/2017/fasenra-benralizumab-receives-us-fdaapproval-for-severe-uncontrolled-eosinophilic-asthma14112017.html>. Published 2017.
9. Margaret J Leckie, Anneke ten Brinke, Jamey Khan, Zuzana Diamant, Brian J O'Connor, Christine M Walls, Ashwini K Mathur, Hugh C Cowley, K Fan Chung, Ratko Djukanovic, Trevor T Hansel, Stephen T Holgate, Peter J Sterk, Peter J Barnes. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response
10. Lancet 2000; 356: 2144–48
11. Ian D Pavord, Stephanie Korn, Peter Howarth, Eugene R Bleecker, Roland Buhl, Oliver N Keene, Hector Ortega, Pascal Chanez. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial Lancet .2012;380 (18):651-65
12. Mario Castro, Sameer Mathur, Frederick Hargreavey, Louis-Philippe Boulet, Fang Xie, James Young, H. Jeffrey Wilkins, Timothy Henkel, and Parameswaran Nair; for the Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for Poorly Controlled, Eosinophilic Asthma A Randomized, Placebo-controlled Study. Am J Respir Crit Care Med ,2011.184:1125–1132. **doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC.**
13. Hugo A Fame, Amanda Wilson, Colin Powell, Lynne Bax, Stephan J Milan. Anti IL5 therapies for asthma .Cochrane Database Syst Rev 2017 (9): cd010834. **doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.**
14. Efficacy and Safety Study of Benralizumab for Patients With Severe Nasal Polyposis (OSTRO). (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03401229>)
15. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03085797>
16. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, Holtappels G, Tavernier J, van Cauwenberg P, Bachert C. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J allergy Clin Immunol 2006 nov:118(5):1133-41. **doi: 10.1016/j.jaci.2006.05.031.**
17. Bachert C, Souza AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, Durham SR, Cornet ME, Karivawasam HH, Gilbert J, Austin D, Maxwell AC, Marshall RP, Fokkens WJ. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2017 Oct:140(4):1024-1031. **doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044.**
18. Kim C, Han J, Wu T, Bachert C, Fokkens W, Hellings P, Hopkins C, Lee S, Mullol J, Lee JT. Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis: State of the Art Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Aug 4:194599820939964. **doi:10.1177/0194599820939964.**
19. Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2017, Vol. 126(11) 739–747.
20. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. **doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.**

DUPILUMABE (ANTI-IL-4/IL-13)

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal anti-IL-4/IL-13 aprovado inicialmente pelo *United States Food and Drug Administration* (FDA) em março/2017 para adultos com dermatite atópica moderada a grave, não controlada com tratamento tópico ou quando estes não são recomendados¹, e pela *European Medicines Agency* (EMA) em outubro/2017 para adultos com dermatite atópica moderada a grave que sejam candidatos à tratamento sistêmico². Em junho/2019, o FDA autorizou seu uso para tratamento adjuvante em adultos com rinosinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) inadequadamente controlada¹ e, em setembro/2019, a EMA também autorizou seu uso para tratamento adjuvante em adultos com RSCcPN que tenham falhado previamente ou sejam intolerantes ao corticosteroide sistêmico e/ou impossibilitados de tratamento cirúrgico³. Em junho de 2020 também foi autorizado pela Anvisa no Brasil (11/12/17 aprovação dermatite atópica a partir 18 anos; 27/02/20 aprovação para asma a partir de 12 anos; 22/06/20 aprovação para rinosinusite crônica com pólipos nasais a partir de 18 anos). Com isso, o dupilumabe se tornou o primeiro imunobiológico com indicação de uso específico para RSCcPN autorizado pelas principais agências regulatórias internacionais e no Brasil.

MECANISMO DE AÇÃO

A IL-4 e a IL-13 são mediadores potentes da inflamação do tipo 2, compartilhando o mesmo receptor e mesmas vias de sinalização, estando envolvidas na síntese de IgE, tráfego de eosinófilos do vaso sanguíneo para tecido inflamado, secreção de muco e remodelação da via aérea. A IL-4 é um dos principais fatores de diferenciação para a resposta Th2 por iniciar a diferenciação das células T para o subtipo Th2, além de induzir a produção de citocinas e quimiocinas do tipo 2 como a IL-5, IL-9, IL-13, TARC e eotaxina. Adicionalmente, IL-4 e IL-13 são responsáveis pela mudança de isotipo das células B para produção de IgE⁴. Dupilumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humano IgG4 direcionado contra o receptor α da interleucina-4 (IL-4R α). Seu bloqueio inibe a sinalização IL-4/IL-13, promovendo portanto diminuição da resposta imune do tipo 2⁵.

REVISÃO DO USO EM OUTRAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

REVISÃO DO USO EM ASMA

Até o presente momento, cinco ensaios clínicos randomizados, placebo controlados, foram publicados com pacientes

asmáticos descontrolados persistentes apesar de tratamento adequado com corticosteroides inalatórios + beta agonistas de longa duração (3 estudos)⁶⁻⁸; corticosteroides inalatórios + 1 ou 2 medicamentos de resgate⁹, ou corticosteroides orais¹⁰. Os estudos analisaram o uso do dupilumabe por 12⁶, 24^{7,8,10} e demonstraram diminuição das exacerbações, melhor controle da asma, melhora da função pulmonar, redução de corticoide oral, melhora da qualidade de vida e melhora da produtividade relacionados à asma. As doses variaram de 200 e 300 mg por via subcutânea, sendo a aplicação a cada duas semanas mais eficaz que a cada quatro semanas⁷.

RINITE ALÉRGICA

Não há ensaios clínicos com rinite alérgica isolada. No entanto, uma análise post-hoc de um ensaio clínico em asmáticos⁷, onde 241 pacientes com rinite alérgica perene (RAP, definida por resposta específica a alérgenos perenes com IgE $\geq 0,35$ Ku/L.) foram, tratados com doses de 200 e 300 mg de dupilumabe a cada 2 semanas, mostrou que somente a dose de 300mg conseguiu melhorar os sintomas nasais em pacientes com RAP e asma descontrolada.¹¹

REVISÃO DO USO EM RSC (EFICÁCIA)

O dupilumabe é o primeiro tratamento imunobiológico aprovado para uso em RSCcPN pelo FDA, EMA e Anvisa 12,13

O tralokinumab e o lebrikizumab são dois outros anticorpos anti-IL-13 que não foram estudados em pacientes com RSC, embora existam alguns estudos do primeiro em pacientes com asma⁴.

Bachert e cols. (2016)¹⁴ publicaram um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado que randomizou 60 adultos com RSCcPN em dois grupos. Após quatro semanas de tratamento inicial com mometasona, os pacientes foram randomizados para dupilumabe subcutâneo (dose inicial de 600 mg seguida de 15 doses semanais de 300 mg) ou placebo correspondente por 16 semanas. Os pacientes tratados com dupilumabe tiveram melhora significativa em qualidade de vida, intensidade da rinosinusite, obstrução nasal, olfato, tamanho do pólipos nasal, escores tomográficos e na asma (controle clínico e função pulmonar).

Bachert e cols. (2019)¹⁵ publicaram os resultados de dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, placebo controlados, que avaliaram o dupilumabe adicio-

nado ao tratamento padrão em adultos com RSCcPN grave. No estudo “LIBERTY NP SINUS-24”, os pacientes foram randomizados em 1:1 por 24 semanas com dupilumabe 300 mg ou placebo a cada duas semanas. “LIBERTY NP SINUS-52”, os pacientes foram randomizados 1: 1: 1 com: a) 52 semanas com dupilumabe 300 mg a cada duas semanas, b) 24 semanas com dupilumabe 300 mg a cada duas semanas e depois 28 semanas com dupilumabe 300 mg a cada quatro semanas ou; c) 52 semanas com placebo a cada duas semanas. Em ambos os estudos, o dupilumabe melhorou significativamente qualidade de vida, intensidade da rinossinite, obstrução nasal, olfato, tamanho dos pólipos, endoscopia nasal e função pulmonar. É interessante ressaltar que a melhora do olfato é observada independente do paciente ter sido submetido a sinusectomia prévia¹⁶.

Dupilumabe promoveu também redução nas concentrações de biomarcadores de inflamação eosinofílica: IgE, eotaxina-3, periostina e TARC séricos; IgE, proteína catiônica eosinofílica, eotaxina-2, eotaxina-3, PARC, IL-13, periostina e IL-5 teciduais^{17,18}.

Alguns estudos de análise post-hoc foram realizados^{14,19-21} e evidenciaram melhora da qualidade de vida, intensidade

da RSC, congestão/obstrução nasal, reduziu necessidade de cirurgia e uso de corticosteroide oral, tamanho dos pólipos, tomografia, função pulmonar e olfato, este último independentemente de sinusectomia prévia¹⁸. Esses dados confirmados por uma revisão sistemática recente²². Existe efeito benéfico comprovado em RSCcPN associada à DREA^{20,23} e anedótico em rinossinite fúngica alérgica²⁴. E o risco relativo para reoperação após iniciar o uso de dupilumabe reduz em magnitude considerável^{15,21}. E associado ao corticosteroide intranasal reduz os dias de licença médica e melhora a produtividade no trabalho²¹ (Tabela 3).

INDICAÇÕES

O dupilumabe é indicado como tratamento complementar para RSCcPN em adultos que falharam à tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contraindicação à corticosteroides orais e/ou cirurgia.

Não deve ser usado para tratar pacientes com broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático, ou pacientes com infecções helmínticas. Estes 3 grupos de pacientes devem ser tratados previamente ao início do tratamento com Dupilumabe²⁵.

Tabela 3. Ensaios clínicos sobre a eficácia de dupilumabe na RSCcPN.

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos/ Resultados
Bachert 2019 ¹⁵	ECRDCPC	RSCcPN SINUS-24: 276 pacientes SINUS-52: 448 pacientes	SINUS-24 (24 semanas): • Dupilumabe (300mg 15/15d) (n=143) • Placebo 15/15d (n=133) SINUS-52: (52 semanas): • Dupilumabe (300mg 15/15d) (n=150) • Dupilumabe (300mg 15/15d por 24 semanas, e 30/30d por 28 semanas (n=145) • Placebo 15/15d (n=153) • Ambos os estudos: Mometasona 100µg/narina 12/12h 4 semanas antes e durante o estudo.	Melhora significativa em ambos os estudos comparado com o placebo: • SNOT-22 • Rhinosinusitis disease severity (EVA) • Congestão nasal • UPSIT • Pólipos nasais • Endoscopia nasal (Lund-Kennedy) • ACQ5 • Função pulmonar (VEF1)
Bachert 2016 ¹⁴	ECRDCPC	60 pacientes com RSCcPN refratários ao CIN	• Dupilumabe (início de 600 mg, 300 mg por semana) por 16 semanas (n = 30) • Placebo por 16 semanas (n = 30) • Mometasona 100 µg/narina 12/12h 4 semanas antes e durante o estudo.	Melhora significante: • SNOT-22 • Gravidade rinossinite (VAS) • Congestão nasal • Olfato (UPSIT) • Pontuação de pólipo nasal (NPS) • TC (LMS) • ACQ6 • FEV1

RSCcPN = rinossinite crônica com pólipos nasais; ECRDCPC = ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado; SNOT-22 = SinoNasal Outcomes Test-22; EVA = escala visual analógica; UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test; ACQ = asthma control questionnaire; NPS = nasal polyps score; LMS = Lund-Mackay score; FEV1 = volume expiratório forçado de 1 segundo.

POSOLOGIA

A dosagem de dupilumabe para RSCcPN é administrada por via subcutânea. Não existe uma dose de ataque nos pacientes com RSCcPN, ao contrário da dermatite atópica ou asma. A dose é de 300 mg, que geralmente é administrada pela primeira vez no consultório para treinar e capacitar o paciente sobre como autoadministrar o medicamento, e posteriormente em sua residência. Pode ser auto administrado pelo paciente, administrado por um profissional de saúde ou por um cuidador. Depois disso, a cada 2 semanas, 300 mg deve ser administrada por via subcutânea em casa pelo próprio paciente. Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, deve ser administrá-la o mais breve possível. Após isso, deve-se voltar ao regime posológico regularmente estabelecido²⁵.

SEGURANÇA

Embora existisse um receio na indução de conjuntivite pelo dupilumabe, uma revisão sistemática evidenciou que esse efeito colateral esteve associado aos estudos com dermatite atópica, mas não em pacientes com asma ou RSCcPN²⁶. Eventos adversos mais comuns foram mais frequentes com o placebo, como nasofaringite, agravamento dos pólipos nasais e asma, cefaleia, epistaxe, eritema no local da injeção²⁵.

Categoria de uso na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou lactantes sem orientação médica. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos, menores de 18 anos, não foram estabelecidas²⁵.

REFERÊNCIAS

1. United States Food and Drug Administration. Dupixent Prescribing Information (approved March 28, 2017). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761055s014lbl.pdf. Published 2019. Accessed November 30, 2020.
2. European Medicines Agency. Dupixent Summary of Product Characteristics (approved October 11, 2017). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>. Published 2017. Accessed November 30, 2020.
3. European Medicines Agency. Dupixent. Extension of indication variation assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Published 2019. Accessed November 30, 2020.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
5. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):139-150. doi:10.18176/jiaci.0254.
6. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455-2466. doi:10.1056/nejmoa1304048.
7. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016;388(10039):31-44. doi:10.1016/S0140-6736(16)30307-5.
8. Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2019;122(1):41-49.e2. doi:10.1016/j.anai.2018.08.005.
9. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486-2496. doi:10.1056/nejmoa1804092.
10. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475-2485. doi:10.1056/nejmoa1804093.
11. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):171-177.e1. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.051.

12. Bachert C. Innovative therapeutic targets in chronic sinusitis with nasal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(3):251-252. doi:10.1016/j.bjorl.2016.03.001.
13. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(5):469-479. doi:10.1001/jama.2015.19330.
14. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(5):469-479. doi:10.1001/jama.2015.19330.
15. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, 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;394(10209):1638-1650. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
16. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. *Rhinology.* 2020;58(1):10-17. doi:10.4193/Rhin18.282.
17. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019;74(4):743-752. doi:10.1111/all.13685.
18. Bachert C, Cho S, Laidlaw T, et al. Dupilumab Reduces Blood, Urine, and Nasal Biomarkers of Type 2 Inflammation in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps in the Phase 3 SINUS-52 Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(2):AB185. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.324.
19. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2447-2449.e2. doi:10.1016/j.jaip.2019.03.023.
20. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2462-2465.e1. doi:10.1016/j.jaip.2019.03.044.
21. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy.* 2020;75(1):148-157. doi:10.1111/all.13984.
22. Chong LY, Piomchai P, Sharp S, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(12). doi:10.1002/14651858.CD013513.
23. Mustafa SS, Vadamalai K, Scott B, Ramsey A. Dupilumab as Add-on Therapy for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis in Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. *Am J Rhinol Allergy.* September 2020:194589242096196. doi:10.1177/1945892420961969.
24. Lo RM, Liu AY, Valdez TA, Gernez Y. Dupilumab use in recalcitrant allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(5):617-619. doi:10.1016/j.anai.2020.07.014.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Anvisa Medicamentos Dupixent. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?substancia=26064>. Published 2019.
26. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181(3):459-473. doi:10.1111/bjd.17869.

Futuros Imunobiológicos para rinosinusites crônicas eosinofílicas

Enquanto os atuais imunobiológicos disponíveis comercialmente concentram-se na resposta imune adaptativa do tipo 2 (principalmente nas citocinas IL-5, IL-4 e IL-13, além da IgE), novos potenciais imunobiológicos têm sido desenvolvidos, com foco na resposta imune inata. Essa evolução acompanhou a evolução do conhecimento da fisiopatologia da RSC: os mecanismos imunes adaptativos relacionados à RSC foram desvendados em meados dos anos 1990. Já os mecanismos relacionados à imunidade inata foram desvendados apenas 10 anos após.

Dentre as citocinas de imunidade inata potenciais como alvos terapêuticos, duas se destacam em literatura: IL-33 e TSLP. Ambas citocinas são produzidas no epitélio, e possuem capacidade mais abrangente de induzir resposta eosinofílica, seja por estimular os linfócitos auxiliares do tipo 2 (Th2), como também as células linfoides inatas.

O imunobiológico anti-IL-33 Etokimabe já possui estudo registrado no site da *Clinical Trials* para RSC eosinofílica com pólipos nasais (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT03614923). Os resultados referentes a esse estudo deverão ser divulgados nos próximos anos. Outras doenças tipo 2, no entanto, já foram testadas com o Etokimabe, como pacientes com alergia a amendoim. Chinthrajah et al.¹, em um estudo fase 2a, aplicaram uma única dose de 275 mg, e observaram que os 57% dos 15 participantes que fizeram uso da droga apresentaram tolerância ao consumo de proteína de amendoim, comparando a 0% dos 5 participantes que fizeram uso no placebo. Essa diminuição de reação à proteína de amendoim esteve associada à significativa diminuição dos níveis séricos de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Esse estudo, assim como outro estudo fase 1², mostraram segurança com esse imunobiológico.

Já os estudos com o uso do anti-TSLP tezepelumabe concentram-se na asma, e ainda não existem registros de estudos com o seu uso em pacientes com RSC eosinofílica. Para asma, o tezepelumabe tem demonstrado boa tolerância³.

Em estudo fase 2 duplo-cego e randomizado envolvendo um total de 550 pacientes, Corren et al.⁴ referiram

diminuição de 60-70% do número de exacerbações no decorrer de um ano, quando diferentes doses de tezepelumabe (de 70 a 280 mg a cada 4 semanas) foram comparadas ao placebo. Essa melhora foi acompanhada de diminuição acentuada na contagem de eosinófilos séricos e nos níveis de FeNO (fração exalada de óxido nítrico). Uma informação marcante desse estudo foi o fato de pacientes com alto nível de eosinofilia sérica não terem apresentado evolução diferente do que os pacientes com poucos eosinófilos séricos. Vários estudos avaliando a eficácia e a segurança do tezepelumabe em diferentes populações de pacientes com asma, e com diferentes objetivos, estão em andamento ⁴⁻⁸ (ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT03688074, NCT03406078, NCT03347279, NCT03927157 e NCT03706079)

FUTUROS IMUNOBIOLÓGICOS PARA RINOSSINUSITE CRÔNICAS NÃO EOSINOFÍLICAS

Os pacientes com rinosinusite crônica sem pólipos refratária ao tratamento clínico com corticoide tópico e ao tratamento cirúrgico ainda não possuem uma alternativa de tratamento com o uso de imunobiológicos.

A fisiopatogenia da RSC sem pólipos é menos compreendida, provavelmente pelo fato de um número menor de pacientes possuírem doença refratária ao corticoide. Alguns estudos recentes sugerem que essa refratariedade estaria relacionada à doença inflamatória do tipo 2 (eosinofílica), mesmo na ausência de pólipos nasais^{9,10}. Entretanto, estudos mais robustos ainda se fazem necessários para melhor elucidação.

Caso essa hipótese seja rejeitada, e a rinosinusite crônica sem pólipos nasais seja comprovada como uma doença não eosinofílica, alternativas seriam o uso de inibidores de IL-17 (como brodalumabe ou secukinumabe). No entanto, os inibidores de IL-17 estão associados a maior risco para eventos adversos graves ou para infecções graves, sendo menos tolerados do que os outros imunobiológicos¹⁰. Esses medicamentos têm sido principalmente estudados em psoríase.¹¹

IMUNOBIOLOGICOS PARA RSC SECUNDARIAS

GEPA

Os imunobiológicos mais estudados para a Poliangeíte Granulomatosa Eosinofílica (GEPA), também conhecida como Síndrome de Churg-Strauss, são os medicamentos que atuam na IL-5, seja diretamente (mepolizumabe) que, até o momento é o único que tem aprovação das agências regulatórias (FDA, EMA e ANVISA) para o tratamento da GEPA, ou através do seu receptor (benralizumabe).

O mepolizumabe foi avaliado em dois estudos clínicos fase 3 duplo-cego, randomizados e multicêntricos. Wechsler et al.¹² avaliou 136 pacientes com GEPA refratária e em uso de corticoide sistêmico há no mínimo 4 semanas, avaliando o efeito de mepolizumabe na dose 300 mg subcutânea a cada 4 semanas por um período total de 52 semanas. Neste estudo, demonstraram que o mepolizumabe levou à remissão da doença ao final do estudo numa maior porcentagem dos participantes (32% para grupo mepolizumabe vs. 3% para placebo, **Odds Ratio** de 16,74, $p < 0,001$). Uma porcentagem significativamente menor do grupo em uso de mepolizumabe apresentou recorrências durante o período total de avaliação (respectivamente 56% vs. 82%; **Hazard Ratio**: 0,32; $p < 0,001$). Além disso, pacientes em uso de mepolizumabe usaram menor dose de prednisona ou prednisolona em média (**Odds Ratio**: 0,20; $p < 0,001$). De forma interessante, os pacientes com mais de 150 eosinófilos por mm^3 no sangue periférico tiveram resposta mais robusta (**Odds Ratio** de benefício com o uso de mepolizumabe de 26,10), enquanto os pacientes com menos de 150 eosinófilos/ mm^3 tiveram benefício com **Odds Ratio** de apenas de 0,92.

Em outro estudo multicêntrico duplo-cego randomizado de fase 3, Steinfeld et al.¹³ avaliaram 136 pacientes, na mesma dose e frequência do estudo anterior. Eles observaram que 78% dos pacientes em uso de mepolizumabe e 32% do grupo placebo apresentaram o benefício clínico de acordo com o critério 1 (escore BVAS - Birmingham Vasculitis Activity Score de 0 e uso de corticoide na dose menor de 4 mg/dia OU redução da dose do corticoide em mais de 50% OU ausência de recidiva dos sintomas) ($p < 0,001$). Já o benefício clínico de acordo com o critério 2 (escore BVAS - **Birmingham Vasculitis Activity Score** de 0 e uso de corticoide em menos de 7,5 mg/dia ou redução da dose do corticoide em mais de 50% ou ausência de recidiva dos sintomas) foi atingido por 87% do grupo mepolizumabe e 53% do grupo placebo durante o estudo ($p < 0,001$).

Em estudo de dados de vida real em pacientes com GEPA e dependentes do uso de corticoide sistêmico, em que pacientes foram tratados com mepolizumabe (100 ou 300 mg a cada 4 semanas) ou omalizumabe, Canzian et al.¹⁴ observaram que o mepolizumabe, em qualquer uma das doses prescritas, foi melhor que o omalizumabe na redução do uso de corticoide para resgate do controle dos sintomas. A remissão foi observada em 15% dos pacientes que fizeram uso de omalizumabe por 12 meses, enquanto falhas terapêuticas ocorreram em 48% deles. Em contrapartida, 78% dos pacientes em uso de mepolizumabe apresentaram remissão, e falhas terapêuticas foram mencionadas em apenas 8%. Os autores referiram ainda que a taxa de remissão foi semelhante nas diferentes doses de mepolizumabe (76% para a dose de 100 mg e 82% para a dose de 300mg). No entanto, 2 pacientes apresentaram sintomas persistentes na dose de 100 mg, e se beneficiaram com o aumento da dose para 300 mg (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação do uso de mepolizumabe para EGPA, através de estudos clínicos duplo-cego randomizados.

Estudo	Paciente	Intervenção / Comparativo	Medidas Avaliadas	Resultados
Wechsler et al. ¹²	Pacientes com GEPA refratária ao uso de corticoide há pelo menos 4 semanas (n=168)	Mepolizumabe 300 mg subcutâneo vs. placebo	<ul style="list-style-type: none"> Porcentagem de pacientes em remissão ao fim do estudo Recorrência durante as 52 semanas do estudo Uso de corticoide para controle da doença 	<ul style="list-style-type: none"> 32% no grupo mepolizumabe vs. 3% no grupo placebo estavam em remissão no fim do estudo (OR:16,74) Recorrências ocorreram em 56% do grupo mepolizumabe vs. 82% do placebo (HR: 0,32) Uso de corticoide para controle da doenças foi significativamente menor no grupo Mepolizumab (OR: 0,20)
Steinfeld et al. ¹³	Pacientes com GEPA refratária ao uso de corticoide ou imunossupressor há pelo menos 4 semanas (n=168)	Mepolizumabe 300 mg subcutâneo vs. placebo	<ul style="list-style-type: none"> Critério de benefício clínico 1* Critério de benefício clínico 2* 	<ul style="list-style-type: none"> 78% do grupo mepolizumabe vs. 32% do grupo placebo apresentaram critério de benefício 1 87% do grupo mepolizumabe vs. 53% do grupo placebo apresentaram critério de benefício 2

EGPA = granulomatose com poliangeíte eosinofílica; OR = odds ratio; HR: hazard ratio.

*: ler texto acima para definição dos critérios.

Benralizumabe, um anticorpo anti- receptor alfa da IL-5, também está sendo estudado em pacientes com GEPA, mas somente um estudo clínico aberto, com apenas 10 pacientes, foi publicado até o momento. Nesse artigo, Guntur et al.¹⁵ demonstraram que o uso concomitante de 30 mg de benralizumabe foi capaz de reduzir significativamente a dose de corticoide sistêmico. Estudos duplo-cego e randomizados, com um número maior de pacientes, estão sendo realizados para confirmar a capacidade de benralizumabe no controle dos sintomas respiratórios da GEPA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04157348, NCT03010436), assim como o uso de outro anticorpo anti IL-5, o reslizumabe (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02947945).

Em geral, esses medicamentos podem levar a eventos adversos leves a moderados, sendo os mais comuns cefaleia, reação local, dor nas costas, fadiga, rinorreia e congestão nasal. Eventos adversos mais graves são raros, sendo a anafilaxia o mais relatado.

GPA

O rituximabe (anticorpo anti-CD20) é o imunobiológico mais utilizado para os casos de pacientes com Granulomatose com poliangite (GPA), anteriormente denominada Granulomatose de Wegener.

No principal estudo clínico multicêntrico duplo-cego e randomizado, Unizony et al.¹⁶ avaliaram 197 pacientes, sendo 148 com GPA, 48 com poliangite microscópica (MPA) e um não definido, que foram divididos em dois grupos: Rituximabe 375 mg/m² endovenoso por semana durante 4 semanas, ou tratamento comparativo (com ciclofosfamida e azatioprina). Maior porcentagem de pacientes em uso de rituximabe entraram em remissão clínica (65% vs. 48% do tratamento comparativo, **Odds Ratio** de 2,11 (p<0,05). A diferença em resposta foi ainda maior no grupo refratário ao tratamento, com **Odds Ratio** de 3,57 aos 6 meses; 4,32 aos 12 meses e 3,06 aos 18 meses.

Charles et al.¹⁷ avaliaram 68 pacientes com GPA e outros 29 com MPA a longo prazo com um estudo clínico multicêntrico duplo-cego e randomizado. Todos os pacientes receberam rituximabe durante as primeiras 28 semanas, e tinham controle da doença neste momento. Em sequência, os pacientes foram randomizados para rituximabe 500 mg a cada 6 meses, por mais 18 meses, ou placebo. A sobre-

vida livre de doença após 28 semanas do segundo ciclo foi de 96% no grupo rituximabe, versus 74% no grupo placebo (**Hazard Ratio** 7,5, p<0,01), mostrando um potencial uso desse medicamento a longo prazo para controle da GPA.

Puéchal et al.¹⁸ utilizaram rituximabe para indução de controle da GPA em estudo de coorte envolvendo 114 pacientes (65% com doença recorrente, 22% com doença de difícil controle e 13% com doença inicial). Todos os pacientes receberam rituximabe na indução; em 90 deles, doses de manutenção foram necessárias para controle dos sintomas (500 mg a cada 6 meses, até dose acumulada de 2 g). Os pacientes foram seguidos por um período médio de 3,6 anos, sendo que a sobrevida livre de doença foi de 85% após 2 anos de seguimento. As infecções graves ocorreram em 4,9% dos pacientes/ano, e eventos adversos mais importantes ocorreram em 8,1%. A análise multivariada mostrou que a persistência dos sintomas, a presença de estenose subglótica, sintomas otorrinolaringológicos e presença de lesões de pele foram todos associados à menor chance de remissão.

Apesar dos estudos apresentados acima, dois estudos de revisão sistemática mencionam haver ainda baixo nível de evidência sobre o benefício do uso de rituximabe para o tratamento da GPA^{19,20}. Um cuidado adicional é o risco para eventos adversos, incluindo infecções graves, que são mais frequentes com esse imunobiológico do que com os citados anteriormente (Tabela 5).

REFERÊNCIAS

1. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, Lyu SC, Sindher SB, Long A, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight*. 2019 Nov 14;4(22):e131347. doi: 10.1172/jci.insight.131347.
2. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, Westmoreland M, MacKenzie T, Cifuentes L, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med*. 2019 Oct 23;11(515):eaax2945. doi: 10.1126/scitranslmed.aax2945.
3. Sakamoto K, Matsuki S, Irie S, Uchida N, Hayashi N, Horiuchi M, Ren S. A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Subcuta-

Tabela 5. Avaliação do uso de rituximabe para GPA, através de estudo clínico duplo-cego randomizado

Estudo	Paciente	Intervenção / Comparativo	Medidas Avaliadas	Resultados
Unizony et al. ¹⁶	148 pacientes com GPA e 48 com MPA, e 1 PA não caracterizada	rituximabe 375 mg/m ² EV 1x/semana por 4 semanas vs. tratamento com ciclofosfamida e azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> porcentagem de pacientes em remissão clínica e cálculo de OR 	<ul style="list-style-type: none"> grupo tratado com rituximabe apresentou melhor resposta: OR no grupo todo do estudo: 2,11 OR no grupo de difícil controle ao tratamento prescrito anteriormente: 3,57 aos 6 meses; 4,32 aos 12 meses e 3,06 aos 18 meses.
Charles et al. ¹⁷	68 pacientes com GPA e 29 com MPA, controlados inicialmente com rituximabe por (500 mg semestral por 18 meses)	rituximabe 500mg a cada 6 meses ou placebo	<ul style="list-style-type: none"> sobrevida livre de doença eventos adversos graves que impeçam continuidade do tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> sobrevida livre de doença 96% no grupo rituximabe, versus 74% no grupo placebo eventos adversos ocorreram em 24% do grupo rituximabe e em 30% do grupo controle, levando à saída do estudo

GPA = granulomatose com poliangite; OR = odds ratio; HR: hazard ratio.

- neous Tezepelumab in Healthy Japanese Men. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020 Oct;9(7):833-840. doi: [10.1002/cpdd.775](https://doi.org/10.1002/cpdd.775).
- Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2017 Sep 7;377(10):936-946. doi: [10.1056/NEJMoa1704064](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064).
 - Emson C, Diver S, Chachi L, Megally A, Small C, Downie J, et al. CASCADE: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of tezepelumab on airway inflammation in patients with uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 13;21(1):265. doi: [10.1186/s12931-020-01513-x](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01513-x).
 - Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skärby T, Piechowiak T, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 13;21(1):264. doi: [10.1186/s12931-020-01503-z](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01503-z).
 - Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnambal S, Kaur P, et al. NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 13;21(1):266. doi: [10.1186/s12931-020-01526-6](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01526-6).
 - Menzies-Gow A, Ponnambal S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020 Oct 21;21(1):279. doi: [10.1186/s12931-020-01541-7](https://doi.org/10.1186/s12931-020-01541-7).
 - Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, Zhang N, Nauwynck H, Bachert C, Gevaert E. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Aug;146(2):337-343.e6. doi: [10.1016/j.jaci.2020.04.040](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.040).
 - Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 May;137(5):1449-1456.e4. doi: [10.1016/j.jaci.2015.12.1324](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324).
 - Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res.* 2019 Sep 10;2019:2546161. doi: [10.1155/2019/2546161](https://doi.org/10.1155/2019/2546161).
 - Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, Kubanov A, You R, Parneix A, et al. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a

- randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76(1):70-80. doi: **10.1016/j.jaad.2016.07.058**.
13. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1921-1932. doi: **10.1056/NEJMoa1702079**.
 14. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jun;143(6):2170-2177. doi: **10.1016/j.jaci.2018.11.041**.
 15. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert AM, Groh M, et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: data from a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Oct 1. doi: **10.1002/art.41534**.
 16. Guntur VP, Manka L, Denson JL, Dunn RM, Dollin YT, Gill M, et al. Benralizumab as a steroid-sparing treatment option in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct 13:S2213-2198(20)31104-1. doi: **10.1016/j.jaip.2020.09.054**.
 17. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1166-9. doi: **10.1136/annrheumdis-2015-208073**.
 18. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):179-187. doi: **10.7326/M19-3827**.
 19. Puéchal X, Iudici M, Calich AL, Vivot A, Terrier B, Régent A, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: a single-centre cohort study on 114 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 1;58(3):401-409. doi: **10.1093/rheumatology/key117**.
 20. Ho C, Spry C. Rituximab for Granulomatosis with Polyangiitis or Microscopic Polyangiitis: A Review of the Clinical effectiveness, Cost-effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 May 17. PMID: **29470031**.
 21. Bala MM, Malecka-Massalska TJ, Koperny M, Zajac JF, Jarczewski JD, Szczeklik W. Anti-cytokine targeted therapies for ANCA-associated vasculitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 29;9:CD008333. doi: **10.1002/14651858.CD008333.pub2**.

Olfato e imunobiológicos

Entre os efeitos mais promissores dos imunobiológicos nos pacientes com RSCcPN é seu efeito sobre a olfação. Através de testes objetivos e validados de avaliação desse sentido, estudos têm observado melhora clinicamente significativa em pacientes com anosmia, para hiposmia leve ou até mesmo normosmia, após o tratamento com imunobiológicos.

Por isso, a anosmia é um importante critério estabelecido pelos principais *guidelines* para a indicação do tratamento da RSCcPN com imunobiológicos. É importante ressaltar que o diagnóstico de anosmia deve ser feito por um teste psicofísico validado, e não apenas através de questionários que avaliem a percepção de perda olfatória do paciente. Solicitar ao paciente que simplesmente quantifique sua perda olfatória apresenta baixa confiabilidade e reprodutibilidade, e uma alta porcentagem de pacientes desconhecem que apresentam qualquer perda olfatória.¹⁻³ Além disso, mensurar objetivamente a disosmia permite avaliar de forma mais sensível variações ao longo do tempo.

No Brasil, apesar de ainda não ser utilizado na maioria dos consultórios otorrinolaringológicos, os testes validados de olfato têm se tornado mais acessíveis e se difundido cada vez mais. Os mais utilizados são o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)⁴ e o Teste de Connecticut (*Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test, CCCRC*)⁵. Para que o paciente preencha o critério de perda de olfato para a indicação dos imunobiológicos, é necessário que seja classificado como hiposmia grave ou anosmia, independente do teste utilizado (Tabela 6). Quadros de hiposmia leve a moderada tendem a boa resolutividade com o uso de corticoterapia tópica e sistêmica.⁶

Dentre os imunobiológicos, o dupilumabe (inibidor da IL-4 e IL-13) é o que tem apresentado maior eficácia na melhora da função olfatória. No estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado, em que foi utilizado por 16 semanas associado ao furoato de mometasona tópico em

Tabela 6. Classificação dos graus de perda olfatória segundo os testes UPSIT e CCCRC.

Categorias da olfação	UPSIT	CCCRC
Normosmia	mulheres: > 34 homens: > 31	6-7
Hiposmia leve a grave	mulheres: 17-31 homens: 19-34	2-5,75
Anosmia	mulheres: < 17 homens: < 19	0-1,75

* UPSIT = Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia; CCCRC = Teste do Connecticut Chemosensory Clinical Research Center.

pacientes com RSCcPN mediu-se em média um aumento de 14 pontos no UPSIT enquanto aqueles que utilizaram placebo mais o mesmo spray não tiveram qualquer melhora.⁷ Esta diferença significa mais de três vezes o valor de uma melhora perceptível para o paciente^{8,9} e retorno em algumas pessoas para níveis quantitativos de olfação normal. Os estudos fase 3 confirmaram esse aumento significativo após 24 semanas, porém com diferença de 10,5 pontos entre os grupos.¹⁰

O omalizumabe (inibidor da IgE) também apresentou melhora na olfação em dois ensaios clínicos fase 3. Em ambos os estudos, foi observada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos de 3,8 pontos no UPSIT. Entretanto, essa mudança não foi percebida ao se avaliarem os pacientes com a escala de avaliação olfatória baseada no autorrelato.¹¹

Quanto ao efeito do mepolizumabe (anti-IL5) na capacidade de sentir cheiros, não se fizeram ainda estudos com o uso de testes olfatórios. Todavia, comparativos do uso dessa medicação com o placebo detectaram através de escalas visuais analógicas uma melhora discreta desse sentido com o uso desse imunobiológico.^{12,13} Estudos envolvendo o benralizumabe, um anti-IL5R α , estão atualmente em andamento.

COMO REALIZAR OS TESTES OLFATÓRIOS JÁ VALIDADOS PARA O BRASIL?

TESTE DE IDENTIFICAÇÃO DO OLFATO DA UNIVERSIDADE DA PENNSILVÂNIA (UPSIT)

O UPSIT é composto de 40 odores presentes em 4 bloquetes de 10 páginas. O paciente raspa a faixa marrom na parte inferior da página que faz liberar o odor, aproxima o caderno a 1 centímetro do nariz e responde de forma obrigatória entre quatro alternativas possíveis (Figura 4). As respostas podem ser anotadas no próprio teste ou em folha separada para posterior correção. O número de odores corretamente identificados é o escore no teste e a função olfatória pode ser classificada em normal a alterada conforme a Tabela 5.

TESTE DO CONNECTICUT CHEMOSENSORY CLINICAL RESEARCH CENTER (CCCRC)*

O CCCRC testa tanto o limiar olfativo como a identificação de diferentes odores, permitindo a avaliação tanto quantitativa como qualitativa do olfato. Além disso, investiga de modo independente cada uma das cavidades nasais, podendo discriminar a lateralidade da alteração olfatória, e apresenta baixo custo de produção.

Para o teste de limiar olfatório, são utilizados sete concentrações do Butanol (álcool n butílico), envasadas e frascos idênticos e numeradas de 1 a 7, da maior para a menor concentração. Um frasco contendo água destilada (frasco 8), inodoro, é utilizado como controle. O limiar olfatório é determinado apresentando-se ao indivíduo dois frascos idênticos, um contendo água destilada e o outro uma solução de butanol.

O teste é iniciado comparando-se a menor concentração do butanol (frasco 7) com a água destilada (frasco 8). Caso o paciente seja capaz de diferenciar as duas substâncias, o escore de limiar olfatório na narina testada corresponde ao número do frasco do butanol (no caso, 7). Caso o indivíduo não identificasse o odor, frascos com a solução de butanol mais concentrados foram apresentados de maneira consecutiva, mantendo a alternância com o frasco de água destilada. Caso o paciente não seja capaz de identificar nem mesmo a solução de butanol mais concentrada (frasco 1), o escore final é 0. Os mesmos passos devem ser repetidos para a cavidade nasal contralateral.

Para o teste de identificação de substâncias, são utilizadas 8 substâncias: café em pó, canela em pó, talco de bebê, paçoca, chocolate em pó, sabonete neutro e naftalina. As substâncias são colocadas em frascos opacos, não sendo possível a identificação visual do conteúdo. Os indivíduos receberam previamente uma lista que contém o nome das oito substâncias presentes no teste, além do nome de oito substâncias distratoras. Para cada frasco apresentado, o indivíduo deve nomear uma das substâncias da lista. Após testagem das 8 substâncias em uma narina, repetem-se os mesmos passos na narina contralateral, apresentando os frascos de forma aleatória para evitar memorização da ordem. A função do nervo trigêmeo foi testada no final do teste com a apresentação de mentol (Vick[®]), mas a identificação dessa substância não é incluída no escore final. O escore do teste de identificação foi obtido através da pontuação de 0 a 7 para cada cavidade nasal, de acordo com a quantidade de odores acertados.

O escore final do teste é calculado independentemente em cada narina através da média aritmética do valor do limiar olfatório e do teste de identificação, variando de 0 a 7 pontos.

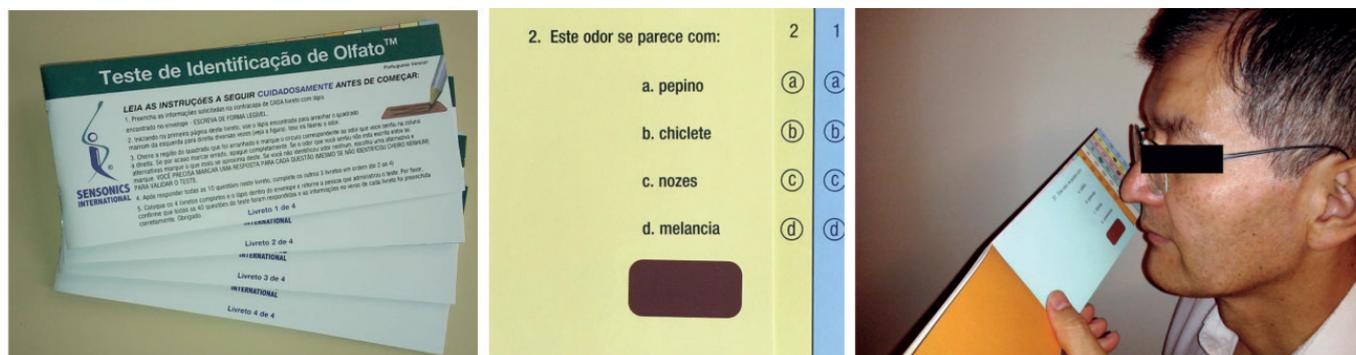


Figura 4. Os quatro bloquetes do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT), uma das páginas do teste e paciente procurando identificar um dos odores após a raspagem com o caderno próximo, mas sem encostar no nariz.



Figura 5. Teste do olfato de Connecticut.

REFERÊNCIAS

1. Landis BN et al (2003) Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses* 28(8):691–694. doi: [10.1093/chemse/bjg061](https://doi.org/10.1093/chemse/bjg061).
2. Oleszkiewicz A, Hummel T (2019) Whose nose does not know? Demographical characterization of people unaware of anosmia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276(6):1849–1852. doi: [10.1007/s00405-019-05414-8](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05414-8).
3. Landis BN, Hummel T. Measuring olfaction instead of asking: it is more than luxury! *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jun;277(6):1843-1844. doi: [10.1007/s00405-019-05565-8](https://doi.org/10.1007/s00405-019-05565-8).
4. Fornazieri, Marco Aurelio, Clayson Alan dos Santos, Thiago Freire Pinto Bezerra, Fabio de Rezende Pinna, Richard Louis Voegels, and Richard L Doty. 2015. "Development of Normative Data for the Brazilian Adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test." *Chemical Senses* 40 (2): 141–49. <https://doi.org/10.1093/chemse/bju068>.
5. Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MSAD, Fantucci MZ, Peixoto PPL, Guimarães AF, Guimarães RES, Sakano E, Valera FCP, Tamashiro E. Validation of the Connecticut olfactory test (CCRC) adapted to Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 Nov 6:S1808-8694(20)30189-0. doi: [10.1016/j.bjorl.2020.09.013](https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.09.013). Epub ahead of print. PMID: 33272838.
6. Banglawala, Sarfaraz M, Samuel L Oyer, Shivangi Lohia, Alkis J Psaltis, Zachary M Soler, and Rodney J Schlosser. 2014. "Olfactory Outcomes in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis after Medical Treatments: A Systematic Review and Meta-Analysis." *International Forum of Allergy & Rhinology* 4 (12): 986–94. <https://doi.org/10.1002/alr.21373>.
7. Bachert, Claus, Leda Mannent, Robert M Naclerio, Joaquim Mullol, Berrylin J Ferguson, Philippe Gevaert, Peter Hellings, et al. 2016. "Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 315 (5): 469–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.19330>.
8. London, Brian, Behnam Nabet, Andrew R Fisher, Brigitte White, Mary D Sammel, and Richard L Doty. 2008. "Predictors of Prognosis in Patients with Olfactory Disturbance." *Annals of Neurology* 63 (2): 159–66. <https://doi.org/10.1002/ana.21293>.
9. Doty, R L, D M Yousem, L T Pham, A A Kreshak, R Geckle, and W W Lee. 1997. "Olfactory Dysfunction in Patients with Head Trauma." *Archives of Neurology* 54 (9): 1131–40. doi: [10.1001/archneur.1997.00550210061014](https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550210061014).
10. Bachert, Claus, Joseph K Han, Martin Desrosiers, Peter W Hellings, Nikhil Amin, Stella E Lee, Joaquim Mullol, et al. 2019. "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 (London, England)* 394 (10209): 1638–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1).
11. Gevaert, Philippe, Theodore A Omachi, Jonathan Corren, Joaquim Mullol, Joseph Han, Stella E Lee, Derrick Kaufman, et al. 2020. "Efficacy and Safety of Omalizumab in Nasal Polyposis: 2 Randomized Phase 3 Trials." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 146 (3): 595–605. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.032>.
12. Bachert, Claus, Ana R Sousa, Valerie J Lund, Glenis K Scadding, Philippe Gevaert, Shuaib Nasser, Stephen R Durham, et al. 2017. "Reduced Need for Surgery in Severe Nasal Polyposis with Mepolizumab: Randomized Trial." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140 (4): 1024-1031.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.044>.
13. Gevaert, Philippe, Nicholas Van Bruaene, Tom Cattaert, Kristel Van Steen, Thibaut Van Zele, Frederic Acke, Natalie De Ruyck, et al. 2011. "Mepolizumab, a Humanized Anti-IL-5 MAb, as a Treatment Option for Severe Nasal Polyposis." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128 (5): 988–89. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.056>.

Critérios para indicação de imunobiológicos em RSCcPN

Até o presente momento, os pacientes com RSCcPN têm sido tratados com corticosteroides tópicos intranasais (CIN)¹², corticosteroides orais por um prazo curto¹³, antibióticos orais por longo prazo¹⁴ e/ou cirurgia nasossinusal. No entanto, a resposta a essa terapêutica muitas vezes é parcial ou incompleta, e a taxa de recorrência descrita em 5 anos é de 20% na Inglaterra¹⁵ a 40% na Bélgica¹⁶. Cerca de metade dos pacientes com recidiva necessitarão nova cirurgia, e alguns deles são submetidos a mais de 4 cirurgias¹⁸. Entre os fatores já identificados como associados à maior recorrência, estão o tempo da cirurgia como parte do tratamento (quanto mais tardia for realizada a primeira cirurgia, maior a chance de recidiva¹⁷) e a inflamação do tipo 2 nos pólipos nasais ricos em eosinófilos¹⁹. Desta forma, existe uma clara necessidade de novas opções de tratamento não atendida para esse subgrupo de pacientes com RSCcPN¹⁸.

Atualmente os imunobiológicos são um promissor tratamento para esses pacientes com RSCcPN moderada a grave não controlada, e que apresentam inflamação do tipo 2.

Os princípios e justificativas para o tratamento com imunobiológicos em pacientes com RSCcPN tipo-2 são baseados em 3 fatores: 1) na perspectiva e riscos da cirurgia, 2) eficácia e efeitos adversos dos imunobiológicos e 3) no aconselhamento e participação do paciente no processo de tomada de decisão. O acompanhamento clínico, endoscópico e laboratorial dos efeitos dos imunobiológicos, permitem reconhecer os respondedores à terapia, e consequentemente a continuidade ou não desses medicamentos.

Portanto, a indicação dos imunobiológicos nos pacientes com RSCcPN/RSCe precisa atender os dois critérios: ter inflamação do tipo 2 (Tabela 7) e ter doença grave e não controlada (Tabela 8).

AValiação da resposta clínica a um agente imunobiológico

Quando um medicamento imunobiológico for selecionado para tratar RSCcPN grave não controlada, é impor-

ante monitorar a resposta do paciente ao medicamento. Para evitar tratamento inadequado e custos desnecessários, deve-se reavaliar a resposta ao tratamento a cada 4 a 6 meses. Esse prazo é considerado mais do que adequado para se observar a resposta clínica ao imunobiológico prescrito. Dependendo do imunobiológico e da medida de desfecho usadas, pode-se esperar ausência de resposta em 25 a 50% dos casos (Tabela 9).

Tabela 7. Critérios clínicos e laboratoriais sugestivos de RSC com inflamação do tipo 2 (RSCcPN/RSCe):

Ao menos 3 critérios clínicos abaixo:
- História clínica: Idade de início dos sintomas entre 30-50 anos
- Melhora importante do olfato com corticosteroide oral
- Asma de início na idade adulta
- Presença de intolerância pela aspirina ou AINH
- Presença de pólipos nasais bilaterais e de muco nasal espesso (mucina alérgica/eosinofílica), confirmados preferencialmente por endoscopia nasal
E
Ao menos 1 biomarcador abaixo:
- Eosinofilia tecidual ≥ 10 céls/campo de grande aumento
- Eosinofilia sérica ≥ 250 céls/mL
- IgE sérico total ≥ 100 UI/mL

Tabela 8. Critérios para Rinosinusite Crônica grave, não controlada.

Presença OBRIGATÓRIA do critério
Persistência de sintomas após tratamento clínico e cirúrgico otimizado
Associada à presença de ao menos 3 critérios clínicos abaixo:
Congestão nasal moderada a grave – aferida por Escala Visual Analógica (EVA) maior ou igual a 5
Hiposmia grave ou anosmia aferida pelos testes validados no Brasil
SNOT-22 maior que 35
Asma não controlada
Pelo menos 2 cursos de corticosteroide oral em um ano
Pelo menos 1 cirurgia endoscópica nasal prévia
E mais 1 dos dois critérios:
Presença de pólipos nasais ocupando além dos meatos médios bilateralmente, confirmados preferencialmente por endoscopia nasal
Tomografia Computadorizada com velamento significativo – escore de Lund Mackay mínimo de 10

Tabela 9. Avaliação de resposta ao tratamento inicial (4-6 meses) com os imunobiológicos

Ao menos 2 critérios:
Melhora no olfato (pelo menos 1 grau na classificação olfatória, ex: de hiposmia moderada para hiposmia leve)
Melhora na congestão nasal (pelo menos em 2 pontos na EVA)
Diminuição do pólipos nasal – diminuição de 2 pontos no escore endoscópico de Lund-Kennedy (somatória do lado direito e esquerdo)
Controle da Asma
Redução ≥ 9 no SNOT 22

Se o grau de resposta com medicação for considerado aceitável para o paciente, a continuação do medicamento é recomendada e o paciente é orientado a ser reavaliado a cada 6 meses, no mínimo.

Se o controle da doença não for aceitável para o paciente, o uso associado de corticosteroide oral por um curto período durante o tratamento com imunobiológico pode ajudar a otimizar o controle dos sintomas. Outra alternativa é o procedimento cirúrgico, que pode ser considerado para reduzir o tecido polipóide e a carga da doença, para que o imunobiológico possa ser mais efetivo. Em ambos os casos, a continuidade do uso do imunobiológico está justificada.

Caso o paciente persista com sintomas após as estratégias acima, ele é considerado como não respondedor, e a opção seria a troca do imunobiológico ou nova cirurgia.

PLANO TERAPÊUTICO PARTICIPATIVO, CIRURGIA NASOSSINUSAL E IMUNOBIOLÓGICOS.

Uma vez determinado o endo-fenótipo “RSCcPN tipo-2 grave não controlada”, torna-se crucial elaborar um plano terapêutico de longo prazo. Este planejamento deve considerar os biomarcadores, as comorbidades e os tratamentos prévios empregados (cirurgias, corticosteroide oral e tópico e sua eficácia, duração do efeito e eventos adversos). Somado a isso, a participação do paciente no processo torna-se essencial. O mesmo deve ser informado dos benefícios e riscos dos tratamentos. Exemplo disso é a participação do paciente na decisão de uma nova cirurgia mais extensa do que a previamente realizada, como o Draf III modificado ou a técnica envolvendo a remoção completa de toda mucosa sinusal (*reboot surgery*)^{4,5}.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS IMUNOBIOLÓGICOS NO BRASIL

O tratamento da RSCcPN tipo-2 grave e não controlada, além de trazer grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, é um grande desafio terapêutico para os otorrinolaringologistas, pela ausência de alternativas terapêuticas com eficácia em longo prazo e com efeitos colaterais toleráveis. O uso de imunobiológicos no tratamento destes pacientes tem sido amplamente estudado nos últimos anos em todo o mundo, sendo a classe de drogas com a melhor perspectiva de revolucionar atualmente a forma como tratamos a RSCcPN com reação inflamatória do tipo 2. Futuros outros imunobiológicos poderão ter um papel no tratamento de outros fenótipos e endótipos de RSC primária. Entretanto, muitas dúvidas ainda persistem a respeito da melhor forma de indicar os imunobiológicos. Até o presente momento, não existem parâmetros que podem ser utilizados para prever a resposta individual de um paciente a quaisquer imunobiológicos, nem tampouco indicar o imunobiológico mais adequado para cada paciente.

Mesmo assim, a grande prevalência de pacientes submetidos a múltiplas cirurgias e sem melhora clínica com as terapias atuais, associada à eficácia satisfatória dos primeiros estudos clínicos envolvendo os imunobiológicos, tornaram esta classe de medicação uma realidade no tratamento da RSCcPN tipo-2 em todo o mundo. O Dupilumabe e o Omalizumabe são os imunobiológicos autorizados pelas agências regulatórias dos Estados Unidos, Europa e Brasil (respectivamente, FDA, EMA e ANVISA) para o tratamento específico da RSCcPN tipo-2. Outros imunobiológicos também vem sendo estudados e podem contribuir atualmente de forma indireta em pacientes com doenças associadas que tenham indicação.

No Brasil, o uso dos imunobiológicos já é uma realidade para outras especialidades como a reumatologia, a alergologia e a pneumologia, e deve se difundir cada vez mais na otorrinolaringologia, notadamente nos pacientes com RSCcPN tipo-2. Questões como o custo e o possível financiamento pelos planos de saúde ainda devem ser equacionados para que pacientes refratários aos tratamentos disponíveis atualmente possam se beneficiar dos imunobiológicos.

COMENTÁRIOS FINAIS

A RSCcPN grave não controlada, associada às comorbidades (asma, DREA, dermatite grave) impacta negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde. Embora haja uma necessidade significativa de tratamento não atendida de pacientes com RSCcPN grave e não controlada, a justificativa farmacoeconômica para o uso de produtos imunobiológicos encontra-se em desenvolvimento. De particular interesse para a tomada de decisão será a identificação desses subgrupos de pacientes refratários às opções de tratamento existentes e construir uma estratégia que realmente funcione e melhore a qualidade de vida do mesmo.

O uso de imunobiológicos até o momento pode proporcionar benefícios importantes para esses casos e deve ser uma estratégia avaliada, compreendida e aprimorada no futuro, com mais estudos e maior experiência clínica.

REFERÊNCIAS

1. Bachert C, Zhang N, Cavaliere C et al. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:725-739. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.020.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. Bachert C, Han JK, Wagenmann M et al. EUFOREA Expert Board Meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*; 2020 ISSN 0091-6749 (in press). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.013>
4. Jankowski R, Rumeau C, Nguyen DT et al. Updating nasalisation: from concept to technique and results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018;135:327-334. doi: 10.1016/j.anorl.2018.05.006.
5. Abuzeid WM, Vakil M, Lin J et al. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. *International Forum of Allergy. & Rhinology* 2017;8:605-13 doi: 10.1002/alr.22055.



Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

Av. Indianópolis, 1287 - Planalto Paulista
CEP 04063-002 - São Paulo - SP
Telefones: 0800 7710 821 - (11) 5053-7500 - FAX 5053-7512
WhatsApp (11) 95266-1614

www.aborlccf.org.br