



Diretriz brasileira para o uso dos Biológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal

ATUALIZAÇÃO 2024

ABORL 

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CERVICOFACIAL

Diretriz brasileira para o uso dos biológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal- Atualização 2024

Eduardo Macoto Kosugi

Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da UNIFESP-EPM

Edwin Tamashiro

Professor Associado do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Eulalia Sakano

Professora Associada do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Fabiana Cardoso Pereira Valera

Professora Associada do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Fabrizio Ricci Romano

Pós-doutorando do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

João Ferreira Mello Junior

Prof. Associado do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Marcel Menon Miyake

Médico Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital da Santa casa de Misericórdia de SP;

Pós-doutorando do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Marcio Nakanishi

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

Marco Aurélio Fornazieri

Prof. De ORL da Universidade Estadual de Londrina e da PUC-Paraná

Marcus Miranda Lessa

Prof. Associado do Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

Otávio Bejzman Piltcher

Professor Associado do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Renato Roithmann

Prof. Adjunto Da Universidade Luterana do Brasil, RS

Richard Louis Voegels

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Ricardo Landini Lutaif Dolci

Professor Assistente da Santa Casa de São Paulo

Thiago Freire Pinto Bezerra

Professor Adjunto de Otorrinolaringologia da Universidade Federal de Pernambuco

Vanessa Ramos Pires Dinarte

Professora Assistente da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA)

Wilma T. Anselmo Lima

Professora Titular do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Destaques

Esta é a Diretriz Brasileira para uso de **Biológicos em RSCcPN atualizada em 2024.**

- **Nossa compreensão sobre os biológicos tem aumentado**
- **Estamos propondo um sistema de pontuação abrangente para a indicação dos biológicos**
- **Quanto maior a pontuação, mais forte é a indicação de biológicos**
- **Nosso objetivo é ajudar os médicos otorrinolaringologistas na seleção dos pacientes apropriados para uso dos biológicos.**

Resumo

Introdução: Os biológicos voltados para a inflamação do tipo 2 vêm mudando a forma como tratamos os pacientes com RSCcPN. Especialmente para os casos graves e de difícil controle, estes medicamentos trouxeram uma nova realidade para estes pacientes, permitindo tratar com eficácia e segurança doenças extensas e que não eram completamente controladas com a estratégia habitual de cirurgia e medicamentos tópicos. **Objetivo:** a experiência obtida após a liberação destes medicamentos pela ANVISA para o uso em RSCcPN, o conhecimento adquirido em relação aos resultados, efeitos adversos e perfil de paciente ideal, motivou a atualização da diretriz previamente publicada, com ampla revisão da literatura mais atual, experiência pessoal de experts e adequação à realidade do sistema de saúde brasileiro, público e privado. **Resultados:** propusemos um novo critério de elegibilidade de biológicos para pacientes com RSCcPN, baseado em quatro pilares de indicação: impacto da doença na vida do paciente, seja na presença de sintomas específicos ou na qualidade de vida de modo global; extensão da doença nasossinusal; presença de comorbidades do tipo 2, considerando outras doenças associadas que também possam se beneficiar de biológicos anti-T2 e presença de biomarcadores para definir inflamação do tipo 2, especialmente associados a piores prognósticos da doença. **Conclusão:** Esse método inovador e pioneiro no

mundo apresenta duas grandes vantagens. Primeiro, ele irá garantir uma avaliação global dos pacientes; segundo, ele é flexível, já que avanços no nosso conhecimento da doença, e alterações na custo-efetividade podem ser corrigidos no escore apenas com a mudança da pontuação necessária para a indicação, sem necessidade de alterar novamente todo o esquema de avaliação.

Palavras chaves:

Biológicos, anticorpos monoclonais, rinossinusite crônica, pólipos nasais.

Introdução

Os medicamentos biológicos voltados para a inflamação do tipo 2 vêm mudando a forma de tratamento dos pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN). Especialmente para os casos graves e de difícil controle, esses medicamentos trouxeram uma nova realidade para esses pacientes, permitindo tratar com eficácia e segurança doenças extensas e que não eram completamente controladas com a estratégia habitual de cirurgia e medicamentos tópicos. Porém, o alto custo dos biológicos faz com que sua indicação deva ser criteriosa, de forma a não onerar em demasia um sistema que já é sobrecarregado, mas ao mesmo tempo não deixando de ser indicado para aqueles que realmente necessitam.

A experiência obtida após a liberação desses medicamentos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o uso em RSCcPN, o conhecimento adquirido em relação aos resultados, os efeitos adversos e o perfil de paciente ideal, motivou a atualização da diretriz previamente publicada, com ampla revisão da literatura, experiência pessoal de *experts* e adequação à realidade do sistema de saúde brasileiro, público e privado.

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, interleucinas (IL) (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13), tendo o eosinófilo como principal marcador celular, além da presença elevada de imunoglobulina E (IgE) local ou circulante. Posteriormente, observou-se que outras células não Th2, como as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2), são também responsáveis por produzirem as mesmas citocinas produzidas por células Th2; passando, então, esse tipo de inflamação a ser denominado simplesmente como do tipo 2. As ILC2 atuam como efectoras 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.¹

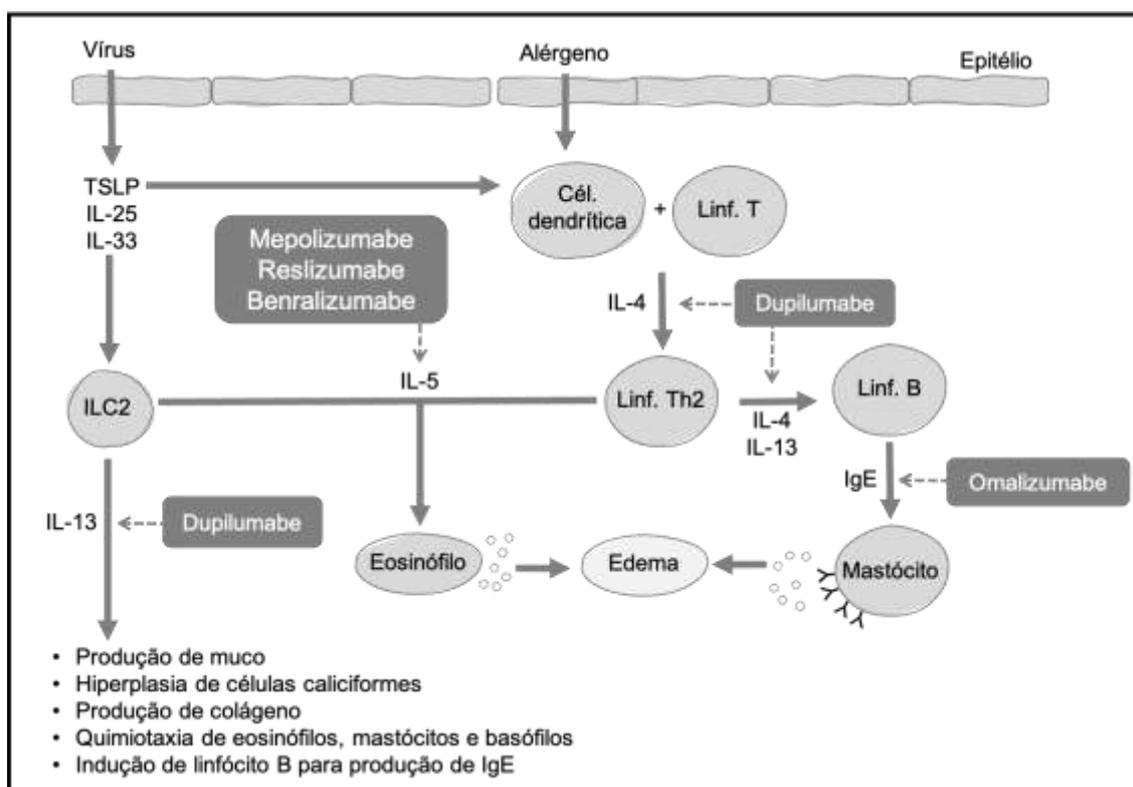
Quando ocorre uma lesão da barreira mucosa, uma resposta imunológica autolimitada é gerada. Ela pode ser do tipo 1, no caso de vírus, tipo 2 para parasitas e tipo 3 para bactérias e fungos. Na resposta do tipo 1, uma das principais citocinas é o INF- γ . No tipo 2, têm-se as IL-4, IL-5 e IL-13 e, no 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 se caracteriza pela presença de linfócitos Th2, linfócitos B, plasmócitos produtores de IgE, eosinófilos, basófilos e mastócitos, e está associada a 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

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, hiperplasia de células caliciformes e espessamento da membrana basal, além de criar um ciclo reverberante de atração de eosinófilos circulantes para o órgão periférico.^{3,5} (Figura 1).

Figura 1 - Esquema da reação tipo 2 na mucosa nasossinusal e potencial local de ação das terapias com imunobiológicos (ou anticorpos monoclonais)



Fonte: Adaptado de Fokkens e Damask.^{2,3}

Efeitos das interleucinas do tipo 2 nas RSC:

A IL-5 é uma citocina pró-eosinófila 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 disso, 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 papel importante no aparecimento e/ou manutenção da inflamação tipo 2 na RSCcPN.^{2,7}

RSC com inflamação do tipo 2

Nas RSC, alguns fenótipos são caracterizados por reação tipo 2^{2,3}, como Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal eosinofílica (RSCcPNe), Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA), Doença Atópica do Compartimento Central (DACC), Granulomatose eosinofílica com poliangéite (GEPA) e Granulomatose com poliangéite (GPA).

Rinossinusite crônica com pólipo nasal eosinofílica: RSCcPNe

É uma doença que acomete a faixa etária mais tardia, entre 30 a 50 anos, podendo apresentar exacerbações agudas, perda do olfato, asma de início tardio e boa resposta ao corticosteroide oral e tópico.

Um subtipo importante, que apresenta prognóstico mais reservado, é a DREA (Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina), cujas características diagnósticas são: 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 são necessários 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 atopia.⁸⁻¹⁰

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

Rinossinusite fúngica alérgica (RSFA)

A RSFA, geralmente, acomete pacientes adolescentes ou adultos jovens, imunocompetentes, e que apresentam forte componente atópico. Embora ainda não haja consenso quanto a este diagnóstico, os critérios mais aceitos são os cinco elementos estabelecidos por Bent e Kuhn¹¹: (1) Presença de RSCcPN, (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 Pode ser tratada com múltiplos cursos de corticosteroide oral e tópico, antibióticos e cirurgia.

Doença atópica do compartimento central (DACC)

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

Duas formas de RSC secundárias a processos autoimunes, a GEPA e a GPA, com etiologia ainda indeterminada, têm sido cada vez mais exploradas quanto ao uso de biológicos.

Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA)

A GEPA, ou síndrome de Churg-Strauss, é uma vasculite de pequenos vasos, que se diferencia das demais vasculites pela presença de asma grave e eosinófilos (séricos e locais) extremamente elevados em adultos. A manifestação nasossinusal normalmente ocorre nas primeiras fases da doença (prodrômica ou eosinofílica), diagnosticada clinicamente como rinite alérgica, rinosinusites de repetição ou RSCcPN. Laboratorialmente, as alterações encontradas são inespecíficas, como eosinofilia maior que 10% ou mais de 1.000 células/ μL , 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 biópsia revela a vasculite. Embora seja uma doença de natureza autoimune, apenas 30 a 40% dos pacientes apresentam p-ANCA positivo.^{2,3}

Segundo a atualização do Colégio Americano de Reumatologia¹² para a classificação de GEPA, foram estabelecidos dois critérios: (1) Clínico: doença pulmonar obstrutiva +3, presença de pólipos nasais +3 e mononeurite multiplex +1; (2) Laboratoriais e histopatológico: eosinofilia $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$: +5, biópsia demonstrando inflamação extravascular com predomínio de eosinófilos: +2, C-ANCA ou anti-PR3: -3, hematúria: -1. Se a pontuação final for ≥ 6 , o diagnóstico de GEPA está confirmado.

Granulomatose com poliangeíte (GPA)

A GPA, anteriormente denominada de Granulomatose de Wegener, é definida como doença inflamatória crônica autoimune, de etiologia desconhecida, caracterizada por lesões granulomatosas necrosantes e vasculite sistêmica de pequenos e médios vasos, fortemente associada a anticorpos anticitoplasma 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 causam 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 vasculite.¹³ 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 suscetibilidade genética^{2,14}. A GPA é definida quando há dois dos quatro critérios diagnósticos estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia¹⁴: (1) Alteração no exame de urina rotina (presença de cilindros hemáticos ou mais do que quatro hemácias por campo de maior aumento); (2) Alterações em radiografias de tórax (nódulos, cavidades e infiltrados inflamatórios); (3) Úlceras orais ou secreção nasal; (4) biópsia mostrando inflamação granulomatosa. Atualmente, existem alguns anticorpos monoclonais sendo usados no tratamento da GPA e que serão discutidos adiante.

Referências

1. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017;127(3):550-555.
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;58(Suppl S29):1-464.
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*. 2021;164:S1-S21.
4. Grayson JW, Hopkins C, Mori E, Senior B, Harvey RJ. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis Beyond Polyps vs No Polyps: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146:831-8.
5. Lloyd CM, Snelgrove RJ. Type 2 immunity: Expanding our view. *Sci Immunol*. 2018;3(25):eaat1604.
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;15(1):35-50.
7. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):326-32.

8. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10:183-9.
9. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (NERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74:28-39.
10. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019;68:289-95.
11. Bent JP 3rd, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111:580-8.
12. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:386-92.
13. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*, 2019;74:2312-9.
14. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1101-7.

Omalizumabe (Anti-IgE)

Omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE aprovado em 2003 pela *Food and Drug Administration* (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 Em janeiro de 2021, a Anvisa aprovou o Omalizumabe para uso em 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} O Omalizumabe também causa 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 a 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, o Omalizumabe é lentamente absorvido, atingindo o pico das concentrações séricas após a média de sete a oito 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 diminuiu 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 dessa medicação se mantiveram durante 52 semanas.⁴

Uma abordagem descrita na literatura para paciente com DREA e outros anti-inflamatórios não hormonais intratável, é o uso de Omalizumabe, além dos

medicamentos que o paciente geralmente utiliza. O mecanismo por trás disso é a supressão da produção de PGD₂ e superprodução de CysLT, em vez da atenuação da inflamação eosinofílica. O Omalizumabe suprime a ativação dos mastócitos em pacientes com urticária intratável e também se considera que seja 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

Em um estudo de fase II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com RSCcPN e asma associada, conduzido por Gevaert et al.¹⁵, foram selecionados pacientes para receber quatro a oito doses subcutâneas de Omalizumabe (n=16), ou placebo (n= 8) por 16 semanas. Houve redução significativa nas pontuações do escore de pólipó nasal (uma escala de medida que classifica 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 proporcionou 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.¹⁶ em outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em RSCcPN refratária, randomizaram pacientes para receber Omalizumabe ou placebo por seis meses. O tratamento com Omalizumabe foi associado à melhora significativa na qualidade de vida (SNOT-20) em vários intervalos de tempo, incluindo três, cinco e seis meses de acompanhamento em comparação com a linha de base, ao passo que não foram observadas mudanças significativas no grupo controle.^{3,16}

Rivero e Liang¹⁷, em uma revisão sistemática na qual estudos de terapia anti-IgE foram avaliados, não encontraram redução estatisticamente significativa no escore de pólipos nasais em comparação com o grupo placebo, embora houvesse tendência de melhora. A análise *post hoc* dos estudos nos quais os pacientes apresentavam asma grave concomitante como critério de inclusão formal, evidenciou redução estatisticamente significativa no escore de pólipos nasais. Os autores concluíram que a terapia anti-IgE reduz a pontuação no escore dos pólipos nasais em pacientes com asma grave associada.

Tsetsos et al.¹⁸ compararam os resultados dos ensaios clínicos randomizados conduzidos por Gevaert et al.¹⁵ e por Pinto et al.¹⁶, que exploraram a eficácia do Omalizumabe como opção terapêutica alternativa em pacientes com RSCcPN e asma associada. A melhora clínica foi medida em ambos os ensaios clínicos por meio do escore total de pólipos nasais, 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.¹⁶ não mostrou alterações estatisticamente significativas em nenhuma das categorias citadas. Por outro lado, Gevaert et al.¹⁵ observaram 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.¹⁵ teve algumas limitações potenciais, incluindo 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 taxa de abandono de 50%. Pinto et al.¹⁶ também referiram limitações em relação ao número de participantes, 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 à terapia efetiva da RSCcPN. A relação custo-efetividade não foi avaliada em nenhum dos estudos mencionados, apesar de ser fator crucial no manejo dessa doença.¹⁸

Gevaert et al.²³ publicaram os resultados dos estudos de Fase III POLYP 1 e 2, demonstrando que os doentes tratados com Omalizumabe obtiveram

melhora estatisticamente significativa no escore de pólipos nasais médios (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 na semana 24 (objetivos coprimários). Todos os pacientes receberam corticosteroide intranasal (mometasona) como terapêutica de base. Em ambos os estudos, os pacientes tratados com Omalizumabe demonstraram melhora significativa 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 melhoras 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, foi observada redução na rinorreia posterior e anterior. Nos estudos, Omalizumabe foi, geralmente, bem tolerado e o seu perfil de segurança foi consistente com pesquisas anteriores.²³

Gevaert et al.²⁶ realizaram um estudo aberto para avaliar a continuidade da eficácia, segurança e durabilidade da resposta do Omalizumabe em adultos com RSCcPN que completaram as fases POLYP 1 ou 2. Após 24 semanas de tratamento com Omalizumabe ou placebo nos POLYP 1 e 2, os pacientes ($n = 249$) receberam a medicação em regime aberto associado ao uso de spray de corticosteroide nasal (mometasona) por 28 semanas, e foram subsequentemente acompanhados por 24 semanas após a descontinuação do Omalizumabe. Os pacientes que continuaram com o medicamento experimentaram melhorias adicionais nos desfechos primários e secundários ao longo de 52 semanas. Aqueles que mudaram de placebo para Omalizumabe apresentaram respostas favoráveis nos desfechos até a semana 52, que foram semelhantes aos POLYP 1 e 2 na semana 24. Após a descontinuação do Omalizumabe, os escores pioraram gradualmente ao longo das 24 semanas de acompanhamento, mas permaneceram melhores em relação aos níveis pré-tratamento para ambos os grupos. Os autores concluíram que o perfil de eficácia e segurança desse estudo apoiou o tratamento prolongado com Omalizumabe até um ano para pacientes com RSCcPN com resposta inadequada aos corticosteroides nasais.

Damask et al.²⁷ avaliaram a eficácia da terapia com Omalizumabe *versus* placebo em pacientes com RSCcPN dos ensaios replicados POLYP 1 e 2, agrupados por características inerentes a estes para determinar a resposta à terapia. Os subgrupos pré-especificados dos POLYP 1 e 2 foram examinados e incluíram contagem de eosinófilos no sangue no início do estudo (≤ 300 ou >300 células/ μL), cirurgia sinusal prévia (sim ou não), estado de asma (sim ou não) e de sensibilidade à aspirina (sim ou não). Também foram examinados quanto à diferença média ajustada específica do subgrupo (intervalo de confiança de 95% / omalizumabe-placebo) na alteração da linha de base na semana 24 no escore de congestão nasal (ECN), e escore de pólipos nasal (EPN), no resultado do SNOT-22, na pontuação total de sintomas nasais (PSN) e no Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT). Essa diferença média ajustada na alteração de ECN, EPN, SNOT-22, PSN e UPSIT, em relação ao valor basal na semana 24, favoreceu consistentemente o tratamento com Omalizumabe em relação ao placebo em pacientes com contagem de eosinófilos no sangue ≤ 300 e >300 e células/ μL , com ou sem cirurgia sinusal prévia, asma e DREA. Os autores concluíram que esses achados sugerem ampla eficácia do tratamento com Omalizumabe em pacientes com RSCcPN, independentemente dos fatores subjacentes dos mesmos, incluindo aqueles com níveis elevados de eosinófilos, submetidos à cirurgia anterior, que estão mais associados à alta recorrência. Diante desses resultados, os autores sugerem que a melhora entre todos os subgrupos populacionais pode ser explicada por um processo fisiopatológico subjacente compartilhado de inflamação mediada por IgE.

Um estudo intervencionista retrospectivo não randomizado da vida real, desenvolvido por Maza-Solano et al.²⁸, foram avaliados pacientes com RSCcPN e asma alérgica. Os participantes foram divididos em quatro subgrupos com base na intervenção cirúrgica e/ou no tratamento administrado. O Grupo 1 (Omalizumabe + cirurgia endoscópica sinusal) foi composto por pacientes com histórico de cirurgia endoscópica sinusal anterior e que também foram tratados com Omalizumabe; o Grupo 2 (Omalizumabe) constituiu-se de pacientes sem história prévia de cirurgia endoscópica sinusal e tratados com Omalizumabe; no Grupo 3 (cirurgia endoscópica sinusal) os pacientes foram submetidos à cirurgia endoscópica sinusal, mas não tratados com omalizumabe; e no Grupo 4 (controle), os pacientes não receberam cirurgia nem Omalizumabe. Os autores

observaram que a terapia complementar com Omalizumabe, em pacientes com cirurgia endoscópica sinusal prévia, proporcionou melhora maior do que essas terapias separadamente, tanto na qualidade de vida (SNOT-22) como nos resultados endoscópicos (pontuação de pólipos nasais e Lund-Kennedy modificado bilateral) já na 16ª semana de tratamento, sendo que essa melhora continuou a ser observada durante o período de acompanhamento de dois anos. O efeito de ambas as abordagens pode se complementar e levar ao melhor controle da doença inflamatória subjacente, com diminuição da secreção mucosa, do edema e da recorrência dos pólipos em longo prazo.

A diferenciação, frequentemente proposta, de pacientes com pólipos nasal 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. O Omalizumabe funcionou muito bem em indivíduos não alérgicos em comparação com os 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 contribuir na seleção ou predição de respostas a imunobiológicos.²⁴ No estudo de Gevaert et al.¹⁵, em pacientes com RSCcPN e asma associada, o Omalizumabe diminuiu significativamente os escores de pólipos nasais totais e a opacificação dos seios paranasais e melhorou os sintomas nasais, incluindo o olfato, em indivíduos alérgicos e não alérgicos. Além disso, o Omalizumabe melhorou significativamente os sintomas de asma e a qualidade de vida, independentemente da presença de alergia.²⁵ Investigações 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 GEPA.⁵ Relatórios observacionais mostraram que esses pacientes se beneficiam da terapia com Omalizumabe no contexto de asma e doença sinusal associada. O mecanismo de ação do Omalizumabe não tem como alvo a vasculite subjacente, contribuindo para a fisiopatologia do GEPA. No entanto, acredita-se que o efeito secundário desse medicamento, que leva à apoptose indireta dos eosinófilos, ajude a melhorar os sintomas clínicos em pacientes com manifestações clínicas específicas. Uma revisão retrospectiva

que avaliou 17 pacientes com asma e GEPA refratário ou recidivante tratados com Omalizumabe mostrou diminuição na dosagem de prednisona para menos de 7,5 mg/dia, mas não foi observada diminuição nos níveis médios de eosinófilos.²¹

O Omalizumabe demonstrou ser clinicamente benéfico para pacientes com asma moderada a grave e RSFA associada.²² Mostafa et al.⁸ compararam uma única injeção pós-operatória de Omalizumabe com *spray* de corticosteroides intranasais duas vezes ao dia por seis meses em pacientes com diagnóstico de RSFA, sendo estes avaliados no intervalo de quatro semanas por seis meses. Vinte pacientes foram incluídos e divididos aleatoriamente em dois grupos: no Grupo 1, 10 pacientes receberam uma única injeção subcutânea de Omalizumabe (150 mg) duas semanas após a cirurgia e no Grupo 2, 10 pacientes receberam *spray* nasal de budesonida ou furoato de mometasona, 100 µg duas vezes ao dia por seis meses, iniciando duas semanas no pós-operatório. Ambos os tratamentos foram eficazes ao final de 24 semanas de acompanhamento, mas o grupo Omalizumabe mostrou 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 (Tabela 1).

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 150 mg com duas semanas após cirurgia (n=10) •Corticoide tópico 2x dia por seis meses iniciando duas 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 significativas 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 paciente 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=** rinosinusite fungica alérgica; **ECDCPC=** ensaio clínico randomizado duplo cego placebo controlado; **SNOT-20=** SinoNasal Outcomes Test-20.

Indicações

O Omalizumabe é usado para tratamento de asma alérgica persistente moderada a grave em adultos e crianças (acima de seis anos de idade), cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteroides inalatórios. Segurança e eficácia não foram estabelecidas em outras condições alérgicas. Omalizumabe também é indicado 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 Anvisa aprovou omalizumabe para uso em 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

O 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 É administrado por injeção subcutânea de duas a quatro 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 quatro 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, a redução da dosagem de corticosteroides deve ser tentada gradualmente ao longo de várias semanas sob orientação médica.⁴

Segurança

O Omalizumabe foi geralmente bem tolerado em adolescentes e adultos com asma alérgica em ensaios clínicos.⁴ Deve ser administrado em clínica, devido ao risco de 0,2% de anafilaxia.⁵ Anteriormente, havia preocupação de que

o Omalizumabe fosse associado à malignidade; entretanto dados do estudo de coorte prospectivo EXCELS sugerem que este não é o caso.²⁹ Em 2014, a 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 a aplicação subcutânea incluem hematomas, vermelhidão, calor e coceira. A maioria das reações no local da injeção ocorre dentro de uma 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 como herpes zoster e infecções helmínticas são riscos teóricos e o monitoramento dessas infecções deve ser realizado a critério médico.¹⁷

Referências

1. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*, 2019;74:2312-9.
2. Casale TB. Biologics and biomarkers for asthma, urticaria, and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1411-21.
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;123:232-9.
4. Bang LM, Plosker GL. Omalizumab: a review of its use in the management of allergic asthma. *Treat Respir Med*. 2004;3:183-99.
5. Kartush AG, Schumacher JK, Shah R, Patadia MO. Biologic Agents for the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33:203-11.
6. Xolair® (omalizumabe). VPS12 = Xolair_Bula_Profissional aprovada pela ANVISA em 11/01/2021.

- <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/1815.pdf>. Acesso em 08 dez. 2023.
7. Kim H, Ellis AK, Fischer D, Noseworthy M, Olivenstein R, Chapman KR, 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:121-8.
 9. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautier A, Jimenez P. Relationship between omalizumab pharmacokinetics, IgE pharmacodynamics and symptoms in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:61-76.
 10. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019;68:289-95.
 11. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K, et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and $9\alpha,11\beta$ -prostaglandin F₂ overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1585-7.e4.
 12. Aksu K, Kurt E. Aspirin tolerance following omalizumab therapy in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergol Immunopathol*. 2013;41:208-10.
 13. Bobolea I, Barranco P, Fiandor A, Cabañas R, Quirce S. Omalizumab: a potential new therapeutic approach for aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:448-9.
 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;136:1431-40.
 15. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:110-6.e1.

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;48:318-24.
17. 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;126:739-47.
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. *Rhinology*. 2018;56:11-21.
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, Certal VF, 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, Kahn JE, Le Guenno G, Bonniaud P, et al. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2274-82.
22. Gan EC, Habib A-RR, Rajwani A, Javer AR. Omalizumab therapy for refractory allergic fungal rhinosinusitis patients with moderate or severe asthma. *Am J Otolaryngol*. 2015;36:672-7.
23. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:595-605.
24. Bachert C, Gevaert P, Hellings P. Biotherapeutics in Chronic Rhinosinusitis with and without Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:1512-6.
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.e1.
26. Gevaert P, Saenz R, Corren J, Han JK, Mullol J, Lee SE, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab for nasal polyposis in an open-label extension study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:957-65.e3.

27. Damask C, Chen M, Holweg CTJ, Yoo B, Millette LA, Franzese C. Defining the Efficacy of Omalizumab in Nasal Polyposis: A POLYP 1 and POLYP 2 Subgroup Analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36:135-41.
28. Maza-Solano J, Callejon-Leblic A, Martin-Jimenez D, Moreno-Luna R, Gonzalez-Garcia J, Cuvillo A, et al. Omalizumab treatment in uncontrolled asthma and CRSwNP patients, with previous endoscopic sinus surgery, to improve quality of life and endoscopic outcomes: a Two-Year Real-Life Study. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23:555-66.
29. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:560-7.e4.

Mepolizumabe, Reslizumabe e Benralizumabe (Anti IL-5)

Mecanismo de ação

A IL-5 é uma citocina que exerce 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 a sua sinalização; reduzindo, conseqüentemente, 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 sobrevivência dos eosinófilos⁶. O Reslizumabe se liga, especificamente, à IL-5 e interfere com a ligação da IL-5 ao seu receptor de superfície das células⁷.

O Benralizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao receptor de IL-5, que se liga à subunidade alfa do receptor da IL-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 FcγRIII das células imunológicas efectoras como as células *natural killer* levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, por meio do aumento da citotoxicidade celular dependente do anticorpo.⁸

Anti IL5 nas doenças respiratórias

1. Na asma

Atualmente, existe predominância de estudos relacionados ao uso de anti-IL-5 na asma quando comparado ao seu uso na RSC.^{9,10} Nesse contexto, a revisão sistemática da Cochrane¹¹ releva a robustez das evidências disponíveis, apesar de alguma variabilidade em relação à severidade dos quadros, nos desfechos e no tempo de acompanhamento. Todos os imunobiológicos anti-IL-5 analisados 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 autores avaliaram o impacto desses medicamentos na qualidade de vida entre pacientes com asma eosinofílica. Nesses, o impacto foi modesto e quando avaliados, especificamente, com instrumentos relacionando à qualidade de vida e asma, não alcançaram valores com significância. Do ponto de vista laboratorial, os tratamentos levaram à redução ou até zeraram 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 da menor magnitude. Em termos absolutos, os pacientes tratados não atingiram percentuais de melhora maiores que 60%.⁹⁻¹¹ Não está claro, até esse momento, o número de pacientes que necessitam ser tratados para que tais efeitos sejam atingidos, assim como o impacto em longo prazo dessa terapia. Entretanto, estudos mais recentes compostos por populações mais semelhantes no universo

de asmáticos, com leitura de resultados de vida real, já atingem resultados mais expressivos em desfechos mais específicos. Corroborando esse fato, há interessante revisão sobre a trajetória do Mepolizumabe, desde os primeiros estudos até publicações mais recentes, em que fica claro que o sucesso desse medicamento não está atrelado somente à confirmação de ser uma população com distúrbio inflamatório tipo 2, mas ao constante aprimoramento da diferenciação fenotípica dos pacientes, assim como dos desfechos avaliados para que resultados mais significativos sejam alcançados.¹²

Revisões sistemáticas recentes mostram que as diferentes terapias anti-IL-5 obtêm resultados importantes com diminuição das exacerbações, do uso de corticosteroides orais e aumento do volume expiratório forçado (VEF1); na prática (estudos de vida real), para pacientes com asma eosinofílica grave, observam-se achados semelhantes aos encontrados nos ensaios clínicos, individualmente, para os diferentes tipos de medicamento dessa linha.¹³ Verificar se está certa minha interpretação. Em resumo, os estudos mais recentes e, especificamente, as revisões sistemáticas de vida real apontam que as terapias anti-IL-5 não só podem, como devem ser consideradas para pacientes com asma grave eosinofílica de difícil manejo.¹⁴

2. Na rinosinusite crônica

Como relatado na primeira diretriz brasileira publicada, as primeiras evidências sobre o potencial efeito desse tipo de medicamento na rinosinusite crônica (RSC) advindas de estudos *in vitro* realizados com injeção de anti-IL-5 em pólipos nasais de pacientes caucasianos mostraram aumento da apoptose dos eosinófilos e diminuição de sua concentração tecidual⁴

Gevaert et al.¹⁸ 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. Outros autores correlacionaram melhores resultados com a presença pré-tratamento de níveis mais elevados de IL-5 nasal. Esse mesmo estudo mostrou eosinofilia rebote, após término dos tratamentos, em tempos variáveis, de acordo com a dose

administrada¹⁷, fato não identificado após interrupção do tratamento com Mepolizumabe.³

Em 2017, ano da publicação da primeira diretriz da ABR sobre imunobiológicos, alguns ensaios clínicos randomizados (ECR) que estavam sendo realizados especificamente para avaliar as drogas anti-IL-5 para RSC foram publicados. Todos demonstraram que os diferentes imunobiológicos anti-IL-5 promoveram 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.^{15,16,17} Na verdade, com esse propósito só o Benralizumabe e o Mepolizumabe foram analisados. Além disso, existem vários estudos avaliando primariamente a asma, em que pacientes também obtiveram melhoras significativas nos desfechos de via aérea superior, com todas as três opções que bloqueiam a IL-5.

Embora a terapia com Mepolizumabe também mostre, globalmente, benefícios significativos estatísticos, em relação aos escores de tamanho de pólipo e extensão tomográfica, os percentuais de melhora, percentualmente, também não ultrapassaram 60% dos pacientes tratados.³

Bachert et al.¹⁹, investigando terapia anti-IL-5 baseados em critérios clínicos pré-estabelecidos, identificaram redução significativa da necessidade de novos tratamentos cirúrgicos no grupo tratado com Mepolizumabe em relação ao grupo placebo, Em números absolutos, o grupo de tratamento com Mepolizumabe apresentou a redução de necessidade cirúrgica de 30% em relação a 10% dos pacientes no braço placebo, no período de nove semanas de avaliação. Um aspecto fundamental que esse estudo não conseguiu responder, possivelmente pelo seu tempo de seguimento, foi sobre a duração dos benefícios conferidos por esta forma de tratamento.

ECRs descritos e revisões sistemáticas anteriores demonstraram que o bloqueio da resposta inflamatória relacionada aos efeitos da IL-5 tinham efeito claramente na diminuição da eosinofilia sistêmica e nasal^{19,20}. No entanto, estudos maiores envolvendo RSC eosinofílica precisam ainda ser realizados, especialmente para definir quais subgrupos de pacientes apresentarão melhores

respostas, a fim de minimizar o desperdício de recursos e maximizar os efeitos da terapia anti-IL-5, definindo o real papel desses imunobiológicos na RSC (Tabela 2).

Bachert et al.¹⁶, em estudo recente, comparando 207 pacientes no grupo medicamento contra 206 no grupo placebo, mostraram que o Benralizumabe, que não tem indicação estabelecida para RSC até o momento, apresentou significativa redução do escore dos pólipos (PNS) na comparação início e 40 semanas, enquanto o SNOT 22 (Sinonasal Outcome Test 22), o tempo decorrido para a primeira intervenção cirúrgica e/ou uso de corticoide sistêmico, não foram diferentes estatisticamente entre os dois grupos. O distúrbio olfatório foi reduzido significativamente no braço tratamento e, análises estratificadas por subgrupos indicaram influência da presença de asma, número de cirurgias prévias para pólipos, índice de massa corporal e número inicial de eosinófilos séricos, nos efeitos do tratamento. Assim como os demais anti-IL-5, não ocorreram eventos adversos significativos durante o tempo de seguimento.

Outro ECR também avaliou o Benralizumabe, na RSC, com menor número de pacientes e com tempo menor de acompanhamento (20 semanas). O percentual de pacientes com melhora dos desfechos foi semelhante; Entretanto chama a atenção nesse estudo, o elevado percentual de pacientes com melhora do olfato no grupo tratamento (80%) e a não significância estatística em relação ao grupo placebo, na redução do tamanho dos pólipos.²¹

O Mepolizumabe, único anti-IL-5 com indicação estabelecida e aprovado para tratamento da RSC, foi avaliado pelo estudo SYNAPSE, no qual entre 854 pacientes, 407 entre a população com intenção de se tratar (ITT) foram randomizados, sendo 206 recebendo Mepolizumabe e 201 no grupo placebo, para um período de acompanhamento de 52 semanas. Entre as características da população avaliada, o diferencial em relação aos outros estudos, foi o fato de todos os pacientes terem tido pelo menos uma intervenção cirúrgica prévia, o que, segundo os autores, determinou uma amostra com doença nasossinusal mais grave. Foram avaliados o escore total de pólipos e a escala visual analógica da obstrução nasal, como desfechos primários. Com diferenças significativas em relação ao grupo placebo, por exemplo, com 60% de redução de mais de três pontos no escore pólipos em relação a 36% no grupo placebo, 30 pontos de redução no SNOT22 contra 14 e pela ausência de diferença estatística quanto a

eventos adversos nos dois grupos, os autores concluíram que o Mepolizumabe é efetivo no tratamento para RSCcPN, devendo ser considerado como uma opção no manejo desses pacientes.¹⁷

Em relação à necessidade do uso de corticosteroides sistêmicos (CS) na RSCcPN, Chupp et al.²², avaliando o tratamento com Mepolizumabe *versus* placebo, verificaram melhores respostas ao tratamento, independente do uso anterior de CS. Na semana 52, a probabilidade do uso de CS para os pólipos nasais foi menor com Mepolizumabe do que no grupo placebo, independentemente de cirurgias sinusais anteriores, contagem de eosinófilos sanguíneos ou comorbidades. Assim, na RSCcPN grave, o Mepolizumabe promove um efeito sistêmico que diminui o uso de corticosteroide, estando associado a benefícios clínicos, independente do uso de CS prévio.²²

Estudos recentes têm avaliado os resultados da prática em vida real, verificando o impacto do tratamento com anti-IL-5 da RSC. Silver et al.²³ verificaram que o uso de CS foi menor em todas as coortes avaliadas, após uso de Mepolizumabe em asma grave e RSC nos Estados Unidos. O uso de Mepolizumabe na prática clínica de vida real mostrou benefícios ao paciente com comorbidades, com impacto maior naqueles com asma grave + RSC (comorbidade) mais cirurgia nasossinusal.

Avaliando também o tratamento com Mepolizumabe dos pacientes apenas com RSCcPN grave, os estudos de vida real têm demonstrado redução com significância dos sintomas, escores de pólipos, eosinófilos sanguíneos e uso de CS, com melhora da qualidade de vida desses pacientes, independente da presença ou ausência de asma ou DREA.²⁴ No Brasil, dentre as alternativas de biológicos voltados a interromper a ação da IL-5, somente o Mepolizumabe tem indicação para RSCcPN.

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

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos/ Resultados
Gevaert et al. (2006) ¹⁶	ECRDCPC - Dois centros	24 RSCcPN Reslizumabe grupo: dose 3 mg/Kg grupo: dose 1 mg/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 (3 mg/kg). • Diminuição no volume dos pólipos apenas nos pacientes com nível de IL-5 nasal aumentado
Gevaert et al. (2011) ³	ECRDCPC	30 RSCcPN. • 20 Mepolizumabe 750 mg. • 10 placebo.	Duas 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	ECRDCPC	105 RSCcPN c/ doença recorrente. • 54 mepolizumabe • 52 placebo.	<ul style="list-style-type: none"> • Mepolizumabe (750 mg de 30-30 dias), seis doses. • Placebo 30-30 dias, seis 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.
Bachert et al. (2022)	ECRDCP	413 RSCcPN. 207 Benralizumabe vs 206 placebo.	30mg SC 4-4 semanas três primeiras doses e depois 30 mg SC 8-8 semanas, ambos grupos com corticoide tópico intranasal.	<ul style="list-style-type: none"> • Benralizumabe diminuiu escore de polipo nasal 0.570 ($p<.001$). • Benralizumabe diminuiu escore de obstrução nasal 0.270 ($p<.005$). Sem diferença em tempo para primeira indicação cirúrgica ou SNOT 22.
Han et al. (2021)	ECRDCP	407 RSCcPN (todos com pelo menos um CENS). 206 Mepo (189 completaram estudo) vs 201 placebo (184 completaram).	100mg Mepolizumabe SC 4-4 semanas 52 semanas vs placebo, SC, 4-4 semanas 52 semanas. 69 Mepo vs 65 placebo ainda foram seguidos 76 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> Redução escore pólipos nasal ($p<0.0001$) Escala visual obstrução nasal ($p<0,0001$) Ocorrência de novas cirurgias e uso de corticoide sistêmico significativamente menor grupo Mepo, assim como olfato, fluxo inspiratório nasal, SNOT-22

Indicações

Mepolizumabe⁵

1. Asma eosinofílica grave em pacientes adultos e pediátricos acima de seis anos de idade.
2. GEPA recidivante ou refratária, como tratamento complementar aos corticosteroides, em pacientes adultos.
3. Síndrome Hipereosinofílica (SHE) para pacientes com 12 anos de idade ou mais, por ≥ 6 meses, sem causa não hematológica secundária identificável.
4. RSCcPN grave, como terapia complementar aos corticosteroides intranasais, em pacientes adultos, para os quais a terapia com corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia não proporcionaram controle adequado da doença.

Benralizumabe/Reslizumabe^{6,7}

1. Asma grave, como tratamento adjuvante de manutenção da asma, com fenótipo eosinofílico em pacientes adultos (>18 anos).

Posologia e tempo de tratamento

Segundo recomendações em bula, o Mepolizumabe⁶ é utilizado em forma de injeção subcutânea. Para asma, a dosagem recomendada é de 100 mg a cada quatro semanas. Em crianças de seis a onze anos, devem ser administrados 40 mg, uma vez a cada quatro semanas. Para GEPA, a dosagem é de 300 mg, a cada quatro semanas. Na RSCcPN, a dosagem é de 100 mg, administradas uma vez a cada quatro semanas. O Reslizumabe é utilizado em forma de infusão intravenosa a cada quatro semanas, na dosagem de 3 mg/kg⁶. O Benralizumabe é administrado por via subcutânea na dosagem de 30 mg a cada quatro semanas nas três primeiras doses, e em seguida a cada oito semanas⁷.

Pouco se conhece a respeito do tempo de uso dos imunobiológicos e da manutenção dos sintomas clínicos após suspensão do tratamento. Estudo recente, avaliando o seguimento clínico de 134 pacientes com RSCcPN grave, tratados com Mepolizumabe por 52 semanas, comparados com grupo placebo, mostrou que a melhora clínica, qualidade de vida e o uso de corticosteroides continuaram evidentes por até 24 semanas, após descontinuidade do Mepolizumabe, devendo isso ser considerado pelos médicos.

Segurança

A segurança e tolerância dos anti-IL-5 já estão estabelecidas em estudos para tratamento da asma e RSC.^{17,19} Os anti-IL-5 são seguros e bem tolerados, tendo como efeitos colaterais mais comuns a cefaleia, reação no local da injeção, dor nas costas e fadiga.¹⁷ Em estudo com Mepolizumabe na RSCcPN grave, os efeitos colaterais mais observados foram: faringite, aumento da creatino fosfoquinase sérica e mialgias.^{3,18} O uso do Reslizumabe, em pacientes com RSCcPN foi considerado seguro e bem tolerado. Os efeitos colaterais do Benralizumabe são cefaleia, faringite e reação no local da injeção²⁰.

Uma preocupação relacionada ao uso de anti-IL-5 era a diminuição da defesa do hospedeiro.¹⁸ Entretanto, em ensaios clínicos com Mepolizumabe e Benralizumabe, utilizados durante um ano, a frequência de infecções do trato respiratório superior foi menor que o do grupo placebo.²⁰ Em relação à possibilidade de associação dos anti-IL-5 com aparecimento de tumores malignos, observou-se que a taxa de incidência de malignidade foi semelhante à do grupo placebo²⁰

Reações sistêmicas observadas 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 ao grupo placebo (5-7%)²⁰.

Os novos ECR e as revisões sistemáticas dos últimos cinco anos, confirmam os resultados anteriores, em termos de eventos/efeitos adversos dos imunobiológicos bloqueadores da ação da IL-5.

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.
3. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:989-95.e1-8.
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) Label FDA. Fda.gov. 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lbl.pdf. [Accessed 08 December 2023].
6. Cinqair (reslizumab) Label FDA. Fda.gov. 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033lbl.pdf. [Accessed 08 December 2023].
7. Fasenra (benralizumab). Fda.gov. 2017. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/fasenra-benralizumab-receives-us-fda-approval-for-severe-uncontrolled-eosinophilic-asthma-14112017.html>. [Accessed 08 December 2023].
8. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2144-8.
9. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet L-P, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1125-32.

10. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380:651-9.
11. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD010834.
12. Harvey ES, Langton D, Katelaris C, Stevens S, Farah CS, Gillman A, et al. Mepolizumab effectiveness and identification of super-responders in severe asthma. *Eur Respir J*. 2020;55(5):1902420.
13. Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, Chan R, Han JK, Keene ON, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy*. 2022;77:778-97.
14. Charles D, Shanley J, Temple S-N, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2022;52:616-27.
15. Boiko NV, Lodochkina OE, Kit MM, Kuleshova VG, Nedashkovskaya NG. Impact of reslizumab on the course of chronic rhinosinusitis in patients with eosinophilic asthma. *Vestn Otorinolaringol*. 2021;86:43-8.
16. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1309-17.e12.
17. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1141-53.
18. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1133-41.
19. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024-31.e14.

20. Kim C, Han J, Wu T, Bachert C, Fokkens W, Hellings P, et al. Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164:57-66.
21. Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2021;51:836-44.
22. Chupp G, Alobid I, Lugogo NL, Kariyawasam HH, Bourdin A, Chaker AM, et al. Mepolizumab reduces systemic corticosteroid use in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11:3504-12.e2.
23. Silver J, Deb A, Laliberté F, Gao C, Bhattacharyya N. Real-world effectiveness of mepolizumab in severe asthma and chronic rhinosinusitis in the United States: impact of comorbidity and sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023 Jun 26. Online ahead of print.
24. Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MDC, Dávila-Quintana D, Cabrera-López C, Carrillo-Díaz T, et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Biomedicines.* 2023;11(2):485.5.
25. Desrosiers M, Diamant Z, Castelnuovo P, Hellings PW, Han JK, Peters AT, et al. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. SYNAPSE study investigators. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023 Jun 22. doi: 10.1002/alr.23219.

Dupilumabe (Anti- IL4 e Anti-IL-13)

O Dupilumabe é um anticorpo monoclonal direcionado à subunidade alfa do receptor Anti-IL-4 (Anti-IL4R α), bloqueando, desta forma, a ação da IL-4 e IL-13. Sua primeira aprovação de uso se deu em março de 2017, pela FDA, para dermatite atópica moderada a grave¹; e em outubro de 2017 foi aprovado pela EMA (do inglês, "*European Medicines Agency*").² Para o tratamento da RSCcPN foi aprovado primeiramente como adjuvante em adultos sem controle com as terapias apropriadas: pela FDA em junho de 2019; e pela EMA em setembro de 2019. Também foi aprovado para os pacientes intolerantes ao corticoide

sistêmico e/ou impossibilitados de tratamento cirúrgico.³ No Brasil está autorizado pela ANVISA desde 2017, para dermatite atópica; e desde abril de 2020 para pacientes com asma. O Dupilumabe foi o primeiro biológico com indicação de uso específico para RSCcPN, autorizado pelas principais agências regulatórias internacionais e no Brasil. No Brasil, essa aprovação ocorreu em julho de 2020.⁴

Mecanismo de ação

A IL-4 e IL-13 são mediadores potentes da inflamação do tipo 2, compartilhando o mesmo receptor e mesmas vias de sinalização. Essas citocinas estão envolvidas na síntese de IgE, na diapedese de eosinófilos do vaso sanguíneo para tecido inflamado, na secreção de muco e na remodelação da via aérea. A IL-4 é um dos principais fatores de diferenciação para a resposta Th2 por atuar na 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, a IL-4 e IL-13 são responsáveis pela mudança de isotipo das células B para produção de IgE.⁵

A evolução do conceito de que a inflamação dos pacientes com RSCcPN não seria mediada somente pelo linfócito T-helper tipo 2 (LTh2), mas também por células linfoides inatas tipo 2 (ILC-2), mostrou a importância de bloquear outra cascata inflamatória, além da via clássica envolvendo o LTh2.⁶

O Dupilumabe propicia importante efeito nos biomarcadores inflamatórios locais e sistêmicos tipo 2: reduz a eotaxina-3, TARC/CCL17 (do inglês, “Thymus and activation regulated chemokine”), a periostina e a IgE total sérica, a IL-5 e a ECP (proteína catiônica eosinofílica) e o leucotrieno E4 na urina. A redução desses biomarcadores é semelhante ou maior nos subgrupos com Asma e DREA, como evidenciado em análise *post hoc* do estudo SINUS-24.^{7,8}

Experiência em outras doenças respiratórias (asma grave)

Vários ensaios clínicos randomizados, placebo controlados, foram publicados avaliando pacientes asmáticos descontrolados persistentes, apesar do tratamento adequado com corticosteroides inalatórios + beta agonistas de

longa duração⁹⁻¹¹, corticosteroides inalatórios + um ou dois medicamentos de resgate¹², ou corticosteroides orais.¹³ Esses estudos acompanharam o uso do dupilumabe por 12⁹ e 24^{10,11,13} semanas, demonstrando diminuição das exacerbações, melhor controle da asma, melhora da função pulmonar, redução de corticoide oral, melhora da qualidade de vida e da produtividade relacionados à asma. As doses variaram de 200 e 300 mg por via subcutânea, com aplicação a cada duas semanas se mostrando mais eficaz do que a cada quatro semanas.¹⁰ Importantes pesquisas posteriores comprovaram a eficácia e segurança dessa medicação para asma em adultos e crianças; como o QUEST, VENTURE, TRAVERSE, VOYAGE e EXCURSION.¹³⁻¹⁷

Eficácia na RSCcPN

O Dupilumabe é o primeiro biológico aprovado para uso em RSCcPN pela FDA, EMA e Anvisa^{18,19}, e desde 2020 está aprovado para uso na Polipose Nasossinusal, independente da presença de asma, no Brasil.⁴

O primeiro ensaio clínico que avaliou o Dupilumabe na RSCcPN foi realizado por Bachert et al.¹⁹, que randomizaram 60 adultos com RSCcPN em dois grupos por 16 semanas: Dupilumabe subcutâneo (dose inicial de 600 mg seguida de 15 doses semanais de 300 mg), ou placebo correspondente. O Dupilumabe resultou em melhora significativa na qualidade de vida, obstrução nasal, no olfato, tamanho do pólipo nasal, nos escores tomográficos e na asma (controle clínico e função pulmonar). Também foram publicados os resultados dos primeiros ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, multicêntrico, placebo controlados que avaliaram a eficácia do Dupilumabe adicionado ao tratamento padrão em adultos com RSCcPN grave por seis e 12 meses.^{20,21} . O estudo “LIBERTY NP SINUS-24” randomizou os pacientes em dois grupos iguais por 24 semanas, dupilumabe 300 mg ou placebo a cada duas semanas; o “LIBERTY NP SINUS-52”, em três grupos iguais por 52 semanas: Grupo 1: 52 semanas com dupilumabe 300 mg a cada duas semanas, Grupo 2: 24 semanas com dupilumabe 300 mg a cada duas semanas e depois 28 semanas com dupilumabe 300 mg a cada quatro semanas; Grupo 3: 52 semanas com placebo a cada duas semanas. Em ambos os estudos, os autores evidenciaram melhora significativa da qualidade de vida, na obstrução nasal, no tamanho dos pólipos,

na endoscopia nasal e função pulmonar, independentemente de o paciente ter sido submetido à cirurgia endoscópica nasossinusal prévia.^{20,21}

Observou-se também, que o Dupilumabe promoveu redução nas concentrações de biomarcadores de inflamação eosinofílica: IgE, eotaxina-3, periostina e TARC séricos; IgE, proteína catiônica eosinofílica, eotaxina-2, PARC, IL-13, periostina e IL-5 teciduais.^{22,23} Contudo, alguns autores inferem que o diagnóstico de rinite alérgica ou a quantidade de eosinófilos no soro não interferem na intensidade da resposta ao Dupilumabe, na frequência do uso de corticoides sistêmicos e/ou na indicação de cirurgia sinonasal.²⁴⁻²⁷

Várias análises *post-hoc* desses estudos foram publicadas²⁸⁻²⁹ e evidenciaram melhora da qualidade de vida, congestão/obstrução nasal, redução da necessidade de cirurgia e uso de corticosteroide oral, tamanho dos pólipos, aspecto tomográfico, função pulmonar e olfato, este último independentemente de sinusectomia prévia.²⁷ Chong et al. endossaram esses resultados em uma revisão sistemática³⁰. Existe efeito benéfico comprovado em RSCcPN associada à DREA^{29,31}, assim como na rinossinusite fúngica alérgica.³² E o risco relativo para reoperação após iniciar o uso de dupilumabe apresentou redução significativa^{22,30}. Associado ao corticosteroide intranasal reduz os dias de licença médica e melhora a produtividade no trabalho³⁰ (Tabela 3).

Houve rápida e sustentada melhora do olfato com o Dupilumabe, aliviando um sintoma importante na RSCcPN grave. Essa análise *post-hoc* dos estudos SINUS-24 e SINUS-52, evidenciou rápida melhora (a partir do dia 3) na avaliação do olfato pelo paciente e pelo UPSIT, evoluindo progressivamente ao longo do estudo. A recuperação não foi afetada pela duração da RSCcPN, FESS prévia ou asma como comorbidade e/ou doença respiratória exacerbada por drogas anti-inflamatórias não esteroides. A melhora dos escores iniciais de olfato esteve correlacionada com todos os marcadores inflamatórios locais e sistêmicos do tipo 2 medidos, exceto a IgE total sérica. A proporção de pacientes com anosmia no grupo Dupilumabe foi de 78% para 28%.^{31,33}

Vários "estudos de vida real" evidenciaram o impacto do Dupilumabe, posteriormente.³³⁻³⁵ Um estudo observacional multicêntrico Fase IV de vida real (DUPIREAL), avaliando pacientes com RSCcPN não controlada grave (n=648), evidenciou resposta moderada ou excelente em 96,9% dos pacientes aos 12 meses com base nos critérios do EPOS 2020: melhora significativa no tamanho

dos pólipos, na qualidade de vida pelo SNOT-22 e no olfato pelo "Sniffin' Sticks" ao longo de 12 meses. Os pacientes submetidos à cirurgia prévia ou portadores de asma também melhoraram mais rapidamente dos parâmetros, contudo essas diferenças não foram estatisticamente significativas.³⁴

Uma análise comparativa entre a cirurgia endoscópica *versus* biológico evidenciou que a cirurgia endoscópica nasal (ESS) ofereceu melhoras comparáveis ao Dupilumabe: na qualidade de vida pelo SNOT-22, após 24 semanas e 52 semanas; e na identificação do olfato com 24 semanas. Em comparação com outro obiológico, o Omalizumabe, a ESS ofereceria melhoras superiores na qualidade de vida pelo SNOT-22. No entanto, a ESS promove reduções significativamente maiores no tamanho do pólipos em comparação com as terapias com Omalizumabe, Dupilumabe e Mepolizumabe.³⁵ Hopkins et al.³⁶ avaliaram a eficácia do Dupilumabe em pacientes com cirurgia prévia, evidenciando que o Dupilumabe melhorou os pacientes com RSCcPN, diminuiu o uso de corticoide oral e a necessidade de novas cirurgias; independentemente do histórico de cirurgias, com maior magnitude nos resultados endoscópicos para aqueles com menor intervalo entre a última cirurgia e o início do medicamento. Dupilumabe melhorou significativamente em todos os subgrupos divididos pelo número de cirurgias e por tempo desde a última cirurgia. Os melhores resultados em relação ao tamanho do pólipos nasal e à tomografia computadorizada dos seios da face ocorreram em pacientes submetidos à última cirurgia há <3 anos em comparação com aqueles operados há ≥5 anos.³⁶

Contudo, devido ao alto custo dos biológicos, um modelo econômico de árvore de decisão de Markov no estilo de coorte, realizado nos EUA, evidenciou menor custo-efetividade do Dupilumabe (SINUS-24/SINUS-52) *versus* uma coorte de pacientes submetidos à FESS (considerando os custos da cirurgia naquele país). No entanto, uma análise mais profunda será necessária dos custos envolvidos, uma vez que acredita-se que esse estudo possa ter subestimado alguns custos envolvidos na realização da cirurgia, nas taxas de cirurgia de revisão, bem como custos indiretos relacionados ao absenteísmo, presenteísmo e tratamento da asma coexistente.³⁷

Um estudo do tipo análise de rede (sete ensaios clínicos, n=1913) visou comparar a eficácia e segurança entre os diferentes biológicos no tratamento da RSCcPN, uma vez que não existem estudos comparativos ainda entre eles. Os

desfechos primários foram grau de polipose, congestão nasal e graves eventos adversos; os secundários, qualidade de vida pelo SNOT-22, gravidade da queixa olfatória, UPSIT e Lund-Mackay. O Dupilumabe apresentou melhores efeitos em diminuir a polipose nasossinusal e gravidade da congestão nasal.³⁸

A melhor forma de decidir a escolha de tratamento se baseia em ensaios clínicos randomizados duplo-cego, placebo controlado (EVEREST - NCT04998604). Este estudo, o primeiro a realizar comparação entre dois biológicos para RSCcPN e asma, está em fase de recrutamento. Iniciou-se em setembro/2023 e os resultados fornecerão evidências para ajudar a escolher entre Dupilumabe *versus* Omalizumabe na RSCcPN grave e asma.³⁹

Eficácia nos pacientes com RSCcPN e DREA

Os pacientes com DREA representam um subgrupo da RSCcPN com um fenótipo muito mais grave de doenças nasossinusal associado a cirurgias repetidas. Os resultados relacionados à DREA foram avaliados em uma análise *post hoc* que reuniu dados dos estudos SINUS-24/SINUS-52 sobre a eficácia e a segurança do Dupilumabe na DREA *versus* RSCcPN tolerante ao AINE. Em pacientes com RSCcPN grave não controlada, o Dupilumabe propiciou melhora significativamente maior das medidas objetivas e dos sintomas relatados pelo paciente na presença de DREA do que na sua ausência.⁴⁰ Outra análise *post hoc* evidenciou que o Dupilumabe não apenas melhorou significativamente os escores clínicos relacionados à RSCcPN na semana 24, mas também melhorou a função pulmonar, o controle da asma e diminuiu os níveis urinários de LTE4. A inibição da IL-4 e da IL-13 pode reduzir a produção de LTE4, o que poderia explicar a maior redução no LTE4 urinário.⁴¹

O anti-IL4/13 e o anti-IgE parecem ser mais eficazes do que as terapias anti-eosinofílicas nos paciente com DREA^{42,43}. Um estudo piloto prospectivo avaliou se o biológico poderia induzir tolerância ao AINE nos pacientes com DREA da mesma forma que a dessensibilização. Randomizou-se o uso de Benralizumabe, Dupilumabe, Mepolizumabe ou Omalizumabe em indivíduos com asma grave e inflamação tipo 2, ou seja, altos níveis de IgE total, atopia e eosinófilos. Após seis meses do uso do biológico, a tolerância ao AINE foi confirmada por um teste de provocação oral em frequência maior com

Omalizumabe e Dupilumabe. Mostrando que o uso desses biológico poderia induzir tolerância a aspirina em uma parcela dos pacientes com DREA, muito maior do que os biológicos de ação anti-eosinofílica.⁴⁴

Um estudo retrospectivo do mundo real de 74 indivíduos que receberam biológicos para DREA relatou que os pacientes que receberam dupilumabe e se beneficiaram de uma redução significativa nos escores de qualidade de vida SNOT-22, assim como na redução do uso de corticosteróides orais e antibióticos, enquanto o anti-IgE ou anti-IL-5/IL-5R α não apresentaram resultados estatisticamente significativas.⁴²

Uma meta-análise de rede evidenciou que o Dupilumabe foi um entre os mais benéficos de oito tratamentos (29 ensaios clínicos, n=53461) com biológicos para os paciente com DREA. Evidenciou-se que houve melhora dos seguinte parâmetros: a) sintomas de sinusite, b) qualidade de vida pelo SNOT-22, c) olfato; d) diminuição na frequência do uso de corticosteroides orais; e) cirurgias de resgate; f) tamanho dos pólipos e g) pontuação na tomografia pelo Lund-Mackay. Comparações entre agentes mostram que o Dupilumabe está entre os mais benéficos para sete dos sete resultados, Omalizumabe para dois de sete, Mepolizumabe para um de sete e dessensibilização para um de sete.⁴³

Os estudos de vida real são uma importante ferramenta para fortalecer as evidências sobre o impacto real de medicações em pacientes com RSCcPN e preencher as lacunas entre os dados de eficácia e eficiência do Dupilumabe em RSCcPN grave. Iniciou-se um grande registro global prospectivo de longo prazo, o AROMA, para auxiliar a compreender melhor sobre a utilização, eficácia e segurança do Dupilumabe para o tratamento com RSCcPN na prática clínica do mundo real. As avaliações incluíram medidas objetivas e vários questionários relatados pelo paciente. Padrões de tratamento, medicamentos concomitantes e segurança em longo prazo e progressão da RSCcPN, incluindo aqueles com doenças coexistentes.⁴⁵

Indicações

O dupilumabe é indicado como tratamento complementar na RSCcPN em adultos que falharam em tratamentos prévios, intolerantes, ou com contraindicação a corticosteroides orais e/ou cirurgia; e sua indicação segue os

critérios já descritos anteriormente para o uso de biológicos. Não deve ser usado para tratar pacientes com broncoespasmo agudo ou em estado de mal asmático, ou aqueles com infecções helmínticas. Esses três grupos de pacientes devem ser tratados previamente ao início do tratamento com Dupilumabe.⁴

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

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos/Resultados
Bachert (2019) 15 nº refer.ç	ECRDCPC	RSCcPN SINUS-24: 276 pacientes SINUS-52: 448 pacientes	SINUS-24 (24 semanas): <ul style="list-style-type: none"> Dupilumabe (300mg 15/15d) (n=143) Placebo 15/15d (n=133) SINUS-52: (52 semanas): <ul style="list-style-type: none"> 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 quatro semanas antes e durante o estudo. 	Melhora significativa em ambos os estudos comparado com o placebo: <ul style="list-style-type: none"> SNOT-22 Rhinosinusitis disease severity (EVA) Congestão nasal UPSIT Pólipos nasais Endoscopia nasal (Lund-Kennedy) ACQ5 Função pulmonar (VEF1)
Bachert (2016) 14 nº refer.ç	ECRDCPC	60 pacientes com RSCcPN refratários ao CIN	<ul style="list-style-type: none"> 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 quatro semanas antes e durante o estudo. 	Melhora significativa: <ul style="list-style-type: none"> SNOT-22 Gravidade rinosinusite (VAS) Congestão nasal Olfato (UPSIT) Pontuação de pólipos nasal (NPS) TC (LMS) ACQ6 FEV1

RSCcPN= Rinossinusite crônica com pólipos nasais; **ECDCPC**= 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 um segundo.

Apesar de não estar descrito em bula, um estudo exploratório verificou que a FESS combinada com o biológico foi melhor que o uso isolado do imunobiológico e resultou em diminuição significativa e sustentada na carga de pólipos em comparação com a terapia biológica isoladamente. Os pacientes foram submetidos à cirurgia cerca de 30 dias após o início da terapia biológica e acompanhados por 12 meses. A diminuição do impacto da polipose foi maior no grupo submetido à cirurgia (4,73 para 0,09 vs. 5,22 para 3,38)⁴⁶ Estudos futuros com maior amostragem poderão comprovar esse resultado.

Posologia

A dosagem de Dupilumabe para RSCcPN é administrada por via subcutânea. Não existe uma dose de ataque para pacientes com RSCcPN, ao contrário da dermatite atópica ou asma. A dose é de 300 mg, podendo ser administrada pela primeira vez no consultório para treinar e capacitar o paciente sobre como autoadministrar o medicamento e, posteriormente, em sua residência, ou administrado por um profissional de saúde ou por um cuidador. Depois disso, a cada duas semanas, 300 mg devem ser administrados por via subcutânea. Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, deve aplicá-la o mais breve possível. Após isso, deve-se voltar ao regime posológico regularmente estabelecido.²⁵

Uma das grandes preocupações que existem com o uso dos biológicos é como será a frequência do tratamento após os 12 primeiros meses de tratamento. Um estudo de coorte observacional prospectivo de vida real (n=228) evidenciou a possibilidade de se tentar aumentar o intervalo entre as doses do Dupilumabe na RSCcPN. Houve acompanhamento de dois anos para aumento do intervalo entre as doses aplicadas a cada 24 semanas. Os pacientes apresentaram melhora de todos os parâmetros para 48 e 96 semanas: escore do pólipos nasal, a qualidade de vida pelo SNOT-22, olfato pelo “Sniffin' Sticks” e melhora no Teste de Controle de Asma. Não foram demonstradas alterações significativas nos resultados médios coprimários individuais a partir de 24 semanas.⁴⁷

Segurança

Embora exista 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 RSCcPN.⁴⁸ Eventos adversos mais comuns foram mais frequentes com o placebo, como nasofaringite, agravamento dos pólipos nasais e asma, cefaleia, epistaxe, eritema no local da injeção.⁴⁸

Foi publicada em novembro/2023 a primeira análise comparativa em larga escala dos perfis de eventos adversos de Dupilumabe (112.560 eventos adversos), Omalizumabe (24.428 eventos adversos) e mepolizumabe (18.741), endossando a forte relação entre Dupilumabe e eventos adversos oftalmológicos, como visão embaçada (ROR=3,80) e deficiência visual (ROR=1,98). O Dupilumabe foi o único biológico associado a reações no local da injeção (ROR=8,17); contudo o Omalizumab mostrou associação mais forte com anafilaxia (ROR=20,80). Esse fato reforça a necessidade de orientar o paciente sobre a possibilidade dessas reações com esses biológicos.⁴⁹

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 estabelecidas para RSCcPN.⁴⁹

É indicado para o tratamento de crianças de seis meses a 11 anos de idade com dermatite atópica grave, cuja doença não é adequadamente controlada com tratamentos tópicos ou quando esses tratamentos não são aconselhados.⁴⁹

Outros anti-IL13

O Tralokinumab e o Lebrikizumab são dois outros anticorpos anti-IL-13 que não foram avaliados em pacientes com RSC, embora existam alguns estudos do Tralokinumab em pacientes com asma.⁵

Referências

1. United States Food and Drug Administration. Dupixent Prescribing Information. 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761055s014lbl.pdf. [Accessed November 30 2023].
2. European Medicines Agency. Dupixent Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>. [Accessed November 30 2023].
3. European Medicines Agency. Dupixent. Extension of indication variation assessment report. 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Accessed November 30, 2020].
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Consultas Anvisa Medicamentos Dupixent. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?nomeProduto=dupixent>. [Accessed December 08 2023]
5. 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;58:1-464.
6. Dunican EM, Fahy JV. The Role of Type 2 Inflammation in the Pathogenesis of Asthma Exacerbations. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(Suppl 2): S144-9.
7. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:139-50.
8. Bachert C, Laidlaw TM, Cho SH, Mullol J, Swanson BN, Naimi S, et al. Effect of dupilumab on type 2 biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SINUS-52 Study Results. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023;132:1649-61.
9. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368:2455-66.
10. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, 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;388:31-44.

11. Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122:41-9.e2.
12. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2486-96.
13. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2475-85.
14. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al. Liberty asthma QUEST: Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther.* 2018;35:737-48.
15. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med.* 2021;385: 2230-40.
16. 105 Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2022;10:11-25.
17. 106 Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, de Mir I, et al. Assessment of long-term safety and efficacy of dupilumab in children with asthma (LIBERTY ASTHMA EXCURSION): an open-label extension study. *Lancet Respir Med.* 2023 Nov 10:S2213-2600(23)00303-X. Online ahead of print.
18. Bachert C. Innovative therapeutic targets in chronic sinusitis with nasal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82:251-2.
19. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:469-79.
20. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52):

- results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638-50.
21. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. *Rhinology*. 2020;58:10-17.
 22. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell L-O, Tian N, Wang Y, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2019;74:743-52.
 23. Bachert C, Cho S, Laidlaw T, Swanson B, Harel S, Mannent L, 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:AB185.
 24. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2447-9.e2.
 25. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:171-7.e1.
 26. Peters AT, Wagenmann M, Bernstein JA, Khan AH, Nash S, Jacob-Nara JA, et al. Dupilumab efficacy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2023;44:265-74.
 27. Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, et al. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. *Allergy*. 2022;77:186-96.
 28. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2462-5.e1.
 29. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2020;75:148-57.

30. Chong L-Y, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2:CD013513.
31. 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.* 2021;35:399-407.
32. Lo RM, Liu AY, Valdez TA, Gernez Y. Dupilumab use in recalcitrant allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125:617-9.
33. van der Lans RJL, Fokkens WJ, Adriaensen GFJPM, Hoven DR, Drubbel JJ, Reitsma S. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy.* 2022;77:670-4.
34. De Corso E, Pasquini E, Trimarchi M, La Mantia I, Pagella F, Ottaviano G, et al. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric observational Phase IV real-life study (DUPIREAL). *Allergy.* 2023;78:2669-83.
35. Miglani A, Soler ZM, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ. A comparative analysis of endoscopic sinus surgery versus biologics for treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13:116-28.
36. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, et al. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11:1087-101.
37. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrimme MG, et al. Cost utility analysis of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope.* 2021;131:E26-E33.
38. Cai S, Xu S, Lou H, Zhang L. Comparison of Different Biologics for Treating Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Network Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:1876-86.e7.
39. De Prado Gomez PharmD MSc L, Khan Mbbs Mph AH, Peters Md AT, Bachert Md PhD C, Wagenmann Md M, Heffler Md PhD E, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Omalizumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma: EVEREST Trial Design. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36:788-95.

40. Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C, Mannent LP, Canonica GW, Han JK, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials. *Allergy*. 2022;77:1231-44.
41. Xu X, Reitsma S, Wang DY, Fokkens WJ. Updates in biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and NSAID-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2022;77:3593-605.
42. Wangberg H, Spierling Bagsic SR, Osuna L, White AA. Appraisal of the Real-World Effectiveness of Biologic Therapies in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:478-84.e3.
43. Oykman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1286-95.
44. Sánchez J, García E, Lopez J-F, Calle A, Buendia J-A. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (NSAID) Tolerance After Biological Therapy in Patients With NSAID-Exacerbated Respiratory Disease: A randomized comparative trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11:2172-9.
45. Siddiqui S, Bachert C, Chaker AM, Han JK, Hellings PW, Peters AT, et al. AROMA: real-world global registry of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *ERJ Open Res*. 2022;8(4):00085-2022.
46. Garvey E, Naimi B, Duffy A, Hannikainen P, Kahn C, Farquhar D, et al. Optimizing the timing of biologic and surgical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Jul 28. Online ahead of print.
47. van der Lans RJJ, Otten JJ, Adriaensen GFJPM, Hoven DR, Benoist LB, Fokkens WJ, et al. Two-year results of tapered dupilumab for CRSwNP demonstrates enduring efficacy established in the first 6 months. *Allergy*. 2023;78:2684-97.
48. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2019;181:459-73.

49. Stack TJ, Kim S, Lamb MM, Mohammad I, Zeatoun A, Lopez E et al. Characterizing Adverse Events of Biologic Treatment of T2 Disease: A Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2023;85:329-39.

Futuros biológicos para RCScPN eosinofílicas

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

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

Em relação aos imunobiológicos anti-IL-33, duas diferentes drogas foram avaliadas em relação à segurança - estudos Fase 2 (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT02743871 e NCT02170337), enquanto um terceiro finalizou um estudo em Fase 3 com uma droga chamada Etokimabe (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT03614923). Nesse último, cujos dados foram publicados apenas no site *ClinicalTrials.gov*, o Etokimabe, associado ao spray de furoato de mometasona, não mostrou superioridade em relação à mometasona associada ao placebo, seja em diminuir os pólipos (avaliado pelo escore de pólipo nasal - NPS), ou em promover melhora da qualidade de vida (avaliado pelo SNOT-22). Deve-se considerar, no entanto, que o número de pacientes avaliados foi de apenas 105 indivíduos. Já quatro drogas anti-TSLP encontram-se em estudos de Fase 3, de acordo com o Clinicaltrials.gov (NCT04851964, NCT05324137, NCT05891483 e NCT06036927), sendo o Tezepelumabe o primeiro e o mais estudado. O Tezepelumabe foi inicialmente avaliado para asma, com resultados promissores, diminuindo o número de exacerbações no decorrer do ano inteiro.¹⁻⁴ De uma

forma interessante, os resultados não tiveram relação com o número de eosinófilos séricos dos participantes², e foi igualmente eficaz em participantes com rinite alérgica associada (sazonal ou perene).⁵

Os atuais estudos de revisão, que incluem os principais ensaios clínicos, até o momento salientam ainda, além da redução das exacerbações, a melhora em questionários de qualidade de vida para asma, além de redução na VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo, em L), no FeNO (óxido nítrico exalado fracionado), nos eosinófilos séricos e na IgE total sérica.⁶⁻¹⁰

Apesar dos estudos em RSCcPN ainda não terem seus resultados divulgados oficialmente, alguns em asma incluíram participantes com RSCcPN associada, o que permitiu algumas análises *post-hoc*.

Emson et al.¹¹ realizaram análise *post-hoc* dos resultados do estudo PATHWAY (Clinicaltrial.gov Identifier NCT02054130), durante o qual os participantes receberam Tezepelumabe subcutâneo em doses diferentes, a cada duas ou quatro semanas, ou placebo, por 52 semanas. De forma interessante, a administração de 210 mg dessa droga a cada quatro semanas reduziu as exacerbações de asma, em pacientes com ou sem RSCcPN. Laidlaw et al.¹² realizaram análise *post-hoc* no estudo NAVIGATOR (Clinicaltrials.gov Identifier NCT03347279), que incluiu 1059 participantes com asma, sendo 118 deles portadores de RSCcPN associada. Destes, 62 receberam 210 mg de Tezepelumabe a cada quatro semanas, enquanto que 56 receberam placebo. Os pacientes que receberam Tezepelumabe obtiveram redução significativamente mais importante no SNOT-22 do que os que receberam placebo, seja após 28 ou 52 semanas de uso (diferença média entre os tratamentos de 12,57 pontos na semana 28 e 10,58 pontos na semana 52).

Apesar de os autores acima sugerirem que o Tezepelumabe exerça ação sobre a RSCcPN, estudos com maior número de participantes e que incluam avaliação objetiva serão necessários, e os resultados dos estudos NCT04851964, NCT05324137, NCT05891483 e NCT06036927 devem elucidar melhor o papel do Tezepelumabe na RSCcPN.

Futuros Imunobiológicos para rinossinusites crônicas não eosinofílicas

Os pacientes com RSCsPN 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 menos pacientes possuírem doença refratária ao corticoide nesses casos. Alguns autores recentes sugerem que essa refratariedade estaria relacionada à doença T2 (eosinofílica), mesmo na ausência de pólipos nasais.^{13,14} Outros ainda mencionam que os atuais imunobiológicos (especialmente o Dupilumabe e Tezepelumabe) atuam não apenas na resposta T2, mas também sobre a disfunção de barreira epitelial.^{15,16} Outros ensaios clínicos em andamento (Clinicaltrials.gov Identifier NCT 04678856, NCT04430179 e NCT04362501) estão avaliando o possível efeito do Dupilumabe e de outros biológicos anti-T2 em RSCsPN, e quais subtipos poderiam ser beneficiados com esse medicamento.

Imunobiológicos para RSC Secundárias

Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA)

Até o presente momento, Mepolizumabe (anti-IL-5) é o único biológico autorizado por diversas agências regulatórias (FDA, EMA e ANVISA) a ser utilizado em pacientes com GEPA, na dose de 300 mg a cada quatro semanas, com restrição de uso apenas para algumas situações específicas, a depender do estágio ou gravidade da doença.¹⁷ Segundo o Colégio Americano de Reumatologia¹⁷, o Mepolizumabe não deve ser utilizado como monoterapia ou combinado com agentes imunossupressores em casos graves de GEPA. Já para os casos não graves, pode ser considerado em associação com corticoides para induzir a remissão. Para os pacientes que atingiram a remissão da doença e necessitam de doses de manutenção, o Mepolizumabe não é indicado, caso a apresentação inicial da doença tenha sido grave. Em casos de recaída de GEPA, durante a fase de terapia com imunossupressores com corticoide ou metotrexato, o Colégio Americano de Reumatologia recomenda adicionar Mepolizumabe à terapia vigente ao invés de outro imunossupressor, ou mesmo trocar por outro biológico. Apesar de o Mepolizumabe ser a droga mais testada para pacientes com GEPA, ainda existem inúmeras incertezas a respeito de

dose otimizada, frequência e melhores perfis clínicos que consigam prever respostas terapêuticas de pacientes com GEPA a essa medicação.¹⁸

Outros agentes como o Reslizumabe (anti IL-5 circulante) e o Benralizumabe (anti-receptor IL-5) também têm sido testados para pacientes com GEPA. Atualmente, está em curso um estudo randomizado, duplo-cego, comparando *head-to-head* Benralizumabe com Mepolizumabe para pacientes com GEPA refratária ou recorrente; avaliando, primariamente, a porcentagem de pacientes com remissão nas semanas 36 e 48 de tratamento (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04157348).¹⁹

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

Granulomatose com Poliangeíte (GPA)

O Rituximabe (anticorpo anti CD20) é o biológico mais testado para pacientes com GPA, anteriormente denominada Granulomatose de Wegener. Diversos estudos têm demonstrado benefícios do Rituximabe em pacientes com GPA em diferentes fases da doença, seja na indução de remissão, na fase de manutenção, no controle de recaídas, ou nas formas refratárias a tratamentos convencionais com ciclofosfamida.²⁰⁻²² Entretanto, a maior parte desses estudos apresentam baixo nível de evidência com casuísticas pequenas^{22,23}, de modo que as principais diretrizes de tratamento das vasculites associadas ao ANCA, incluindo a GPA, são bastante heterogêneas quanto às doses e recomendações de uso do Rituximabe nas diferentes fases da doença.^{17,24-26}

Um cuidado adicional é o risco para eventos adversos, incluindo infecções graves, que são mais frequentes com esse biológico do que com os anti-T2, citados anteriormente.

Referências

1. Sakamoto K, Matsuki S, Irie S, Uchida N, Hayashi N, Horiuchi M, et al. A Phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety,

- tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of subcutaneous tezepelumab in healthy Japanese men. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9:833-40.
2. Corren J, Karpefors M, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice G. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma: a post hoc analysis of the PATHWAY Phase 2b Study. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1-11.
 3. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med.* 2017;377:936-46.
 4. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384:1800-9.
 5. Pavord ID, Hoyte FCL, Lindsley AW, Ambrose CS, Spahn JD, Roseti SL, et al. Tezepelumab reduces exacerbations across all seasons in patients with severe, uncontrolled asthma (NAVIGATOR). *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131: 587-97.e3.
 6. Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W, Aljohaney AA, Isse S, Vidyasagar K, et al. Tezepelumab for patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1665-79.
 7. Shaban Abdelgalil M, Ahmed Elrashedy A, Awad AK, Reda Gad E, Ali MM, Abdelmoez Farahat R, et al. Safety and efficacy of tezepelumab vs. placebo in adult patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12:20905.
 8. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, et al. Efficacy of tezepelumab in severe, uncontrolled asthma: pooled analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208:13-24.
 9. Chagas GCL, Xavier D, Gomes L, Ferri-Guerra J, Oquet REH. Effects of tezepelumab on quality of life of patients with moderate-to-severe, uncontrolled asthma: systematic review and meta-analysis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023;23:287-98.
 10. Corren J, Menzies-Gow A, Bimmel J, McGuinness A, Almqvist G, Bowen K, et al. Tezepelumab for the treatment of severe asthma: a plain language

summary of the PATHWAY and NAVIGATOR studies. *Immunotherapy*. 2023;15:1327-40.

11. Emson C, Corren J, Sałapa K, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice G. Efficacy of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma with and without nasal polyposis: a post hoc analysis of the Phase 2b PATHWAY Study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:91-9.
12. Laidlaw TM, Menzies-Gow A, Caveney S, Han JK, Martin N, Israel E, et al. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. *J Asthma Allergy*. 2023;16:915-32.
13. Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, Zhang N, Nauwynck H, Bachert C, et al. Type 2 inflammation in chronic rhinosinusitis without nasal polyps: Another relevant endotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:337-43.e6.
14. Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, Cardell L-O, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1449-56.e4.
15. Chiang S, Lee SE. New Concepts in Barrier Dysfunction in CRSwNP and Emerging Roles of Tezepelumab and Dupilumab. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37:193-7.
16. Striz I, Golebski K, Strizova Z, Loukides S, Bakakos P, Hanania NA, et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clin Sci*. 2023;137:727-53.
17. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:1366-83.
18. Caminati M, Maule M, Bello F, Emmi G. Biologics for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23:36-43.
19. Portacci A, Campisi R, Buonamico E, Nolasco S, Pelaia C, Crimi N, et al. Real-world characteristics of “super-responders” to mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *ERJ Open Res*. 2023 Oct 30;9:00419-2023. eCollection 2023 Sep.

20. 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;75:1166-9.
21. 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;173:179-87.
22. 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.* 2019;58:401-9.
23. 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.
24. Ahn SS, Lee S-W. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a review of recent guidelines. *J Rheum Dis.* 2023;30:72-87.
25. Schirmer JH, Sanchez-Alamo B, Hellmich B, Jayne D, Monti S, Luqmani RA, et al. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1-treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *RMD Open.* 2023;9(3):e003082.
26. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-94.

Olfato e biológicos

Nesta seção, serão destacadas as atualizações associadas ao efeito dos biológicos na olfação dos pacientes com RSCcPN desde a última edição dessas Diretrizes.¹ Além disso, serão discutidos os critérios relacionados a esse sentido, tanto para a indicação dessas drogas como para a continuidade do seu uso após o início do tratamento.

Entre os efeitos mais promissores dos biológicos nos pacientes com RSCcPN está o seu efeito sobre a olfação. Estudos que utilizam testes psicofísicos validados para avaliar o olfato relatam melhora clinicamente significativa em pacientes com anosmia, para hiposmia leve ou até mesmo normosmia, após o tratamento com biológicos.

É importante ressaltar que a anosmia é um dos cinco critérios estabelecidos pelo EPOS 2020 para a indicação do tratamento da RSCcPN com biológicos.² O diagnóstico de anosmia deve ser feito por meio de teste psicofísico validado, e não apenas por questionários que avaliem a percepção de perda olfatória do paciente. A quantificação subjetiva da perda olfatória pelo paciente é menos confiável e reprodutível, e uma alta porcentagem de pacientes desconhecem apresentar qualquer perda olfatória.³⁻⁵ Os testes psicofísicos não são considerados métodos objetivos de avaliação, pois dependem da resposta do paciente, mas apresentam menor grau de subjetividade, quando comparados aos questionários, e avaliam com maior sensibilidade variações da capacidade olfatória ao longo do tempo.

No Brasil, apesar de ainda não ser utilizado na maioria dos consultórios otorrinolaringológicos, os testes de olfato validados têm se tornado mais acessíveis e se difundido cada vez mais. Os mais utilizados são o UPSIT⁶ e o Teste de Connecticut (*Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test, CCCRC*).⁷ Para que o paciente preencha o critério de perda de olfato para a indicação dos biológicos, é necessário que seja classificado como anosmia, independente do teste utilizado (Tabela 4). Quadros de hiposmia leve a moderada tendem à boa resolutividade com o uso de corticoterapia tópica e sistêmica.⁸

Tabela 4. Classificação dos graus de perda olfatória segundo os testes UPSIT e CCCRC e MULTISCENT-20.

Categorias da olfação	UPSIT*	CCCRC**	MULTISCENT-20***
Normosmia	mulheres: > 34 homens: > 31	6 a 7	≥ 15

Hiposmia leve a severa	mulheres: 17-31 homens: 19-34	2 a 5,75	11 a14
Anosmia	mulheres: < 17 homens: < 19	0 a 1,75	≤ 10

UPSIT**= Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia; *CCCRC**= Teste do Connecticut Chemosensory Clinical Research Center; *****MULTISCENT-20**= Teste digital de identificação de odores Multiscent-20.

Dentre os biológicos disponíveis para o tratamento de pacientes com RSC no Brasil, o Dupilumabe (inibidor da IL-4 e IL-13) é a alternativa que tem apresentado maior eficácia na melhora da função olfatória. Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado, pacientes tratados com Dupilumabe durante 16 semanas, associado ao furoato de mometasona tópico, apresentaram aumento de 14 pontos no UPSIT, em comparação ao grupo controle (placebo mais o mesmo spray), que não apresentou melhora.⁹ Essa diferença representa mais de três vezes o valor percebido como clinicamente relevante pelo paciente^{10,11} resultando, em alguns casos, na recuperação de níveis normais de olfação. A robustez desses resultados foi corroborada por estudos Fase 3 e subanálises destes estudos, que observaram aumento significativo da função olfatória após 24 semanas, embora com diferença de 10,5 pontos entre os grupos, independentemente de fatores confundidores, como a duração da doença, cirurgias prévias e condições respiratórias concomitantes.^{12,13} Os escores basais de olfato correlacionaram-se com todos os marcadores inflamatórios tipo 2 locais e sistêmicos medidos, exceto a IgE total sérica. Estudos de “vida-real” também reforçam o impacto positivo do Dupilumabe no olfato. Melhora significativa da função olfatória, mesmo em pacientes com persistência de pólipos, foi observada em coorte de 53 pacientes em uso de Dupilumabe.¹⁴ Adicionalmente, esta droga melhorou significativamente a função olfatória dos pacientes, independentemente do número de cirurgias nasais anteriores e do tempo decorrido desde a última cirurgia (Figura 2).¹⁵

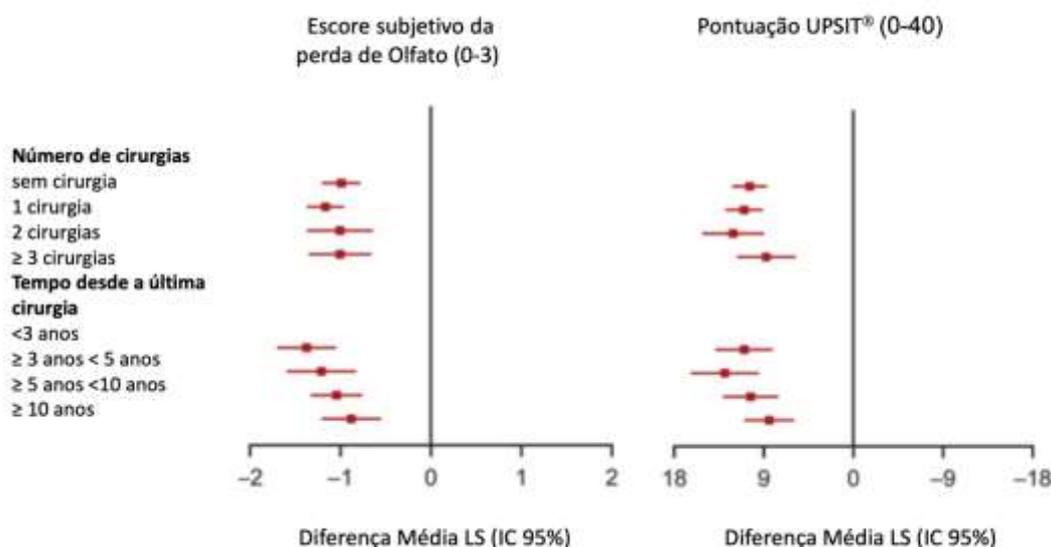
O Omalizumabe, um inibidor da IgE, também apresentou melhora na olfação em dois ensaios clínicos Fase 3, porém menos expressiva do que o Dupilumabe. Em ambos os estudos, observou-se diferença estatisticamente

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 análise olfatória baseada no autorrelato.¹⁶ A diferença persistiu até 52 semanas, mas a interrupção do tratamento resultou em deterioração subsequente na função olfatória.

O Mepolizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL5, demonstrou, em estudos comparativos com placebo, discreta melhora na função olfatória avaliada por escalas visuais analógicas. No entanto, não houve melhora significativa na função olfatória medida por testes psicofísicos.¹⁷⁻¹⁹

Apesar da ausência de estudos diretos entre esses agentes, métodos inovadores de comparação de dados, como a metanálise de rede e estudos de vida real, também sugerem a superioridade do Dupilumabe em relação ao Omalizumabe e Benralizumabe, quanto a melhora da função olfatória.²⁰⁻²²

Figura 2. Eficácia do Dupilumabe após 24 semanas de uso na função olfatória medida subjetivamente e por meio de teste olfatório associada ao número de cirurgias nasossinusais anteriores e tempo desde a última cirurgia nasal. As duas medidas mostram incremento significativo da função olfatória relativa aquelas prévias ao tratamento.



LS média= Média dos mínimos quadrados; **UPSIT=** Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia.

Fonte: Adaptado de Hopkins et al.¹⁵

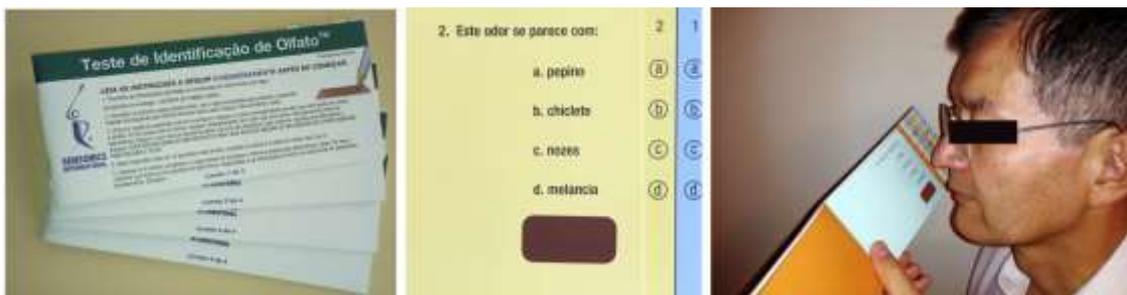
Como realizar os testes olfatórios já validados para o Brasil?

Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT)

O UPSIT é composto de 40 odores presentes em quatro bloquitos de 10 páginas. O paciente raspa a faixa marrom na parte inferior da página que faz liberar o odor, aproxima o bloqueto a um centímetro do nariz e responde, de forma obrigatória, entre quatro alternativas possíveis (Figura 3). 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 4.

Figura 3. Os quatro bloquitos 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.



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 identifique o odor, frascos com a solução de Butanol mais concentrados são 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 oito 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 recebem, 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 oito 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 também é 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 é obtido pela pontuação de 0 a 7 para cada cavidade nasal, de acordo com a quantidade de odores acertados (Figura 4). O escore final do teste é calculado, independentemente, em cada narina por meio da média aritmética do valor do limiar olfatório e do teste de identificação, variando de 0 a 7 pontos.

Figura 4. Teste do olfato de Connecticut.



Teste digital de identificação de odores Multiscent-20.

O Multiscent-20 é um *tablet* que possui um sistema de armazenamento e liberação de odores. Trata-se de um dispositivo portátil de *hardware* com uma tela sensível ao toque, integrado a um sistema de microcápsulas capaz de apresentar até 20 odores diferentes, através de um fluxo de ar seco liberado na abertura do dispensador de odor (Figura 5A). As cápsulas são carregadas através de uma porta de inserção na parte traseira do dispositivo (Figura 5B). O aplicativo de *software* apresenta, controla e registra as respostas de forma automatizada.²³ O teste digital de identificação de odores utiliza o paradigma de resposta obrigatória entre quatro alternativas. A avaliação olfativa inicia-se com o indivíduo recebendo as instruções apresentadas por um “avatar”, conforme descrito a seguir:

1. Esta avaliação consiste em um teste contendo 20 odores.
2. Sente-se em uma posição confortável e no momento de disparar o cheiro deixe o dispositivo à 10 cm de distância do rosto.
3. A próxima tela mostrará a frase "ESTE CHEIRO SE PARECECOM" e com quatro alternativas de resposta. LEIA TODAS AS OPÇÃO ANTES de pressionar o botão "DISPARAR CHEIRO".
4. Ao pressionar o botão "DISPARAR CHEIRO", uma pequena abertura na parte superior frontal do dispositivo liberará o odor por 5 segundos. Você pode pressionar o botão "DISPARAR CHEIRO" até duas vezes.
5. Após perceber o odor, selecione a opção correspondente ao odor que você sentiu, e pressione o botão "PRÓXIMO" para prosseguir. Se o odor que você sentiu não consta entre as alternativas, selecione a alternativa que mais se aproxima.
6. O número de respostas corretas será exibido após a conclusão do teste.

O número de acertos corresponde ao score do teste de identificação e a função olfatória é classificada em normosmia, (≥ 15 pontos), hiposmia (14 a 11 pontos) e anosmia (≤ 10 pontos) (Tabela 4).

Figura 5. (A) Visão frontal do dispositivo digital Noar MultiScent 20®. Trata-se de um *tablet touchscreen* dedicado de 7 polegadas, usado para demonstrar aromas de forma digital. O orifício do liberador é indicado por uma seta. (B) Visão traseira do dispositivo. Cápsula com armazenamento individual de odorante. As cápsulas são carregadas através de uma porta de inserção (seta) na parte traseira do dispositivo.



Referências

1. Anselmo-Lima WT, Tamashiro E, Romano FR, Miyake MM, Roithmann R, Kosugi EM, et al. Guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88:471-80.
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;58:1-464.
3. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. *Chem Senses.* 2003;28:691-4.
4. Landis BN, Hummel T. Measuring olfaction instead of asking: it is more than luxury! *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020;277:1843-4.
5. Oleszkiewicz A, Hummel T. Whose nose does not know? Demographical characterization of people unaware of anosmia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276:1849-52.

6. Fornazieri MA, dos Santos CA, Bezerra TFP, Pinna F de R, Voegels RL, Doty RL. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Chem Senses*. 2015;40:141-9.
7. Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MSA do, Fantucci MZ, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88:725-32.
8. Haxel BR, Hummel T, Fruth K, Lorenz K, Gunder N, Nahrath P, et al. Real-world-effectiveness of biological treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2022;60:435-43.
9. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:469-79.
10. London B, Nabet B, Fisher AR, White B, Sammel MD, Doty RL. Predictors of prognosis in patients with olfactory disturbance. *Ann Neurol*. 2008;63:159-66.
11. Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol*. 1997;54:1131-40.
12. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638-50.
13. Mullol J, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Han JK, et al. Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1086-95.e5.
14. Cantone E, De Corso E, Ricciardiello F, Di Nola C, Grimaldi G, Allocca V, et al. Olfaction recovery following dupilumab is independent of nasal polyp reduction in CRSwNP. *J Pers Med*. 2022;12(8):1215.
15. Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, et al. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11:1087-101.

16. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:595-605.
17. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:989-95.e1-8.
18. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, Gevaert P, Nasser S, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1024-31.e14.
19. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1141-53.
20. Wu Q, Zhang Y, Kong W, Wang X, Yuan L, Zheng R, et al. Which Is the Best Biologic for Nasal Polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A Network Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183:279-88.
21. Oykman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:1286-95.
22. Peters AT, Han JK, Hellings P, Heffler E, Gevaert P, Bachert C, et al. Indirect treatment comparison of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2461-71.e5.
23. Nakanishi M, Fornazieri MA, Lança Gomes P, Dias LA de M, Freire GSM, Vinha LG do A, et al. The digital scent device as a new concept for olfactory assessment. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12:1263-72.

Critérios para indicação de biológicos em RSCcPN com inflamação tipo 2

O fluxo de escolha terapêutica para os casos de RSCcPN indicava a cirurgia após a falha do tratamento clínico. Com o surgimento dos biológicos para o tratamento da RSCcPN e o crescimento das evidências de sua eficácia e segurança no tratamento dessa doença, um novo fluxo precisou ser delineado,

o de que com a falha do tratamento clínico inicial e de uma cirurgia adequada, existe a indicação do biológico. Este fluxo, hoje, é assim determinado em virtude dos aspectos de segurança e eficácia, e também de custo-efetividade.

Diante do rápido avanço do conhecimento nesta área, faz-se necessária a atualização frequente das diretrizes dos critérios de indicação dos biológicos adaptados à realidade local, relacionadas às características da doença regionalmente, da disponibilidade de recursos e do financiamento do sistema de saúde. Frente às diferentes realidades ao redor do mundo, determinadas diretrizes podem não ser aplicadas em outras regiões, o que pode gerar confusão e desafios para equipes médicas e agências reguladoras nacionais na indicação e financiamento desses tratamentos. Tentando minimizar este problema, está sendo proposto um novo critério de elegibilidade de biológicos para pacientes com RSCcPN, baseado em quatro pilares de indicação:

1. Impacto da doença na vida do paciente, seja na presença de sintomas específicos ou na qualidade de vida de modo global;
2. Extensão da doença nasossinusal;
3. Presença de comorbidades do tipo 2, como asma ou DREA;
4. Presença de biomarcadores para definir inflamação do tipo 2.

Para considerar o uso de biológico, é obrigatório que o paciente apresente as seguintes condições:

1. RSCcPN
2. Cirurgia prévia nasossinusal apropriada ou contra-indicação cirúrgica absoluta

Confirmada a presença das condições obrigatórias, deve-se aplicar o questionário de elegibilidade abaixo (Tabela 5), que consiste de 11 variáveis, com pontuações específicas para cada uma delas, com escore final variando de 0 a 25. Todos os itens abaixo devem ser avaliados:

Tabela 5. Questionário de elegibilidade

Variáveis	Pontos
Sub-item – Gravidade dos sintomas¹	
a. SNOT-22 (validado para o português)	
<20	0
20-50	1
>50	2
b. EVA para obstrução/congestão nasal ou rinorreia (considerar o pior)	
<3	0
3 a 7	1
>7	2
c. Teste de Olfato	
<3 (normosmia ou hiposmia leve)	0
3 a 7 (hiposmia moderada)	1
>7 (hiposmia grave ou anosmia)	2
d. Número de cirurgias prévias	
0	0
1	1
2	2
≥3 ou contra-indicação a realização de cirurgia	3
e. Uso de CE sistêmico / ano	
0	0
1 ou 2	1
>2	2
Sub-item - Extensão da doença	
f. Extensão dos Pólipos (Nasal Polyp Score - bilateral)	
0	0
1 a 2	1
3 a 4	2
≥5	3
g. Extensão Tomográfica (Lund-Mackay – bilateral)	
0 a 4	0
5 a 8	1
9 a 16	2
>16	3
Sub-item - Comorbidades	
h. Asma	
Não	0
Leve	1
Moderada / grave	2
i. Intolerância a AINE	
Não	0
Sim	2
Sub-item - Biomarcadores	
j. Eosinofilia sérica	
<150	0
150-300	1
>300	2
k. Eosinofilia tecidual	
<10	0
10 a 43	1
>43	2

O escore final <14 é altamente sugestivo da NÃO RECOMENDAÇÃO de uso de biológico, enquanto que pacientes com escores ≥ 14 possuem a INDICAÇÃO do uso de biológico. É importante ressaltar que, quanto maior o escore, maior é a gravidade da doença, com maior probabilidade de benefício com o uso de biológicos e, portanto, mais forte a indicação. Essa pontuação se baseou em uma avaliação piloto incluindo 58 pacientes (29 considerados sem indicação de biológico e 29 com indicação). O questionário se mostrou altamente sensível para discriminar os grupos de “não recomendação” e “indicação”, considerando como ponto de corte o escore de 14 pontos (alfa de Cronbach 0,84; curva ROC com AUC 0,9828, com sensibilidade de 0,96 e especificidade de 0,93 - dados não publicados),

Existem duas grandes vantagens neste método inovador e pioneiro no mundo. Primeiro, abrange a avaliação global dos pacientes, pois inclui todos os fatores clínicos e laboratoriais considerados relevantes para esta doença. Segundo, é uma avaliação facilmente adaptável aos rápidos avanços no conhecimento dessa doença e em potenciais alterações de custo-efetividade, em que pontuações específicas e pontos de corte podem ser facilmente ajustados, sem a necessidade de se alterar novamente todo o esquema de avaliação.

Referências

1. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*. 2016;54:129-33.

Avaliação da resposta clínica ao biológico - Controle da doença

Quando um biológico for selecionado para tratar RSCcPN grave não controlada, é importante monitorar a resposta do paciente ao medicamento. Para evitar tratamento inadequado e custos desnecessários, deve-se reavaliar a resposta ao tratamento a cada seis meses. Para tanto, devem ser considerados os critérios: EVA para obstrução nasal e/ou SNOT-22, uso de corticoide oral, redução dos pólipos nasais (EPN) pela endoscopia, olfatométria e controle da

asma (Tabela 6). Se o paciente apresentar melhora em pelo menos quatro dos cinco critérios, a resposta é considerada boa. Obtendo resposta em até três critérios, moderada, mantendo o tratamento em ambos os casos. Entretanto, quando nenhum critério for atingido, ele é considerado não respondedor, e a opção é a troca do biológico ou nova cirurgia.

Tabela 6. Avaliação da resposta clínica aos biológicos

1. Melhora da qualidade de vida (SNOT 22): ≥ 9 pontos e/ou EVA: ≤ 2 pontos na obstrução nasal
2. Redução no uso de corticoides orais (Até um ciclo por semestre)
3. Melhora do olfato (Upsit/Connecticut): em pelo menos um grau
4. EPN: diminuição ≥ 2 pontos
5. Controle da asma: ausência de exacerbações
Tipos de respostas:
4-5: boa
1-3: moderada
Nenhuma: não respondedor

Remissão da doença

A remissão de uma doença é definida como controle completo dos sintomas com marcadores objetivos. A aplicação recente deste conceito à gestão de doenças inflamatórias das vias aéreas foi definida utilizando-se a abordagem *treat to target*.¹ A ideia de remissão é bem estabelecida na reumatologia e na gastroenterologia, e vem emergindo nas doenças das vias aéreas. No tratamento da asma, o conceito de remissão é considerado como a ausência de exacerbações, estabilização dos sintomas e a possibilidade de normalização de marcadores inflamatórios, que refletem indiretamente a função pulmonar e a inflamação.² Ainda não há uma definição categórica de remissão em RSCcPN, como existe em outras especialidades. Na gastroenterologia, por exemplo, a endoscopia digestiva é utilizada como critério que documenta a recuperação do epitélio e da mucosa. Desse modo, ampliando esse conceito para RSCcPN, a remissão clínica seria a normalização de sintomas e sinais

(SNOT-22, EVA, olfato, EPN) por meio da endoscopia nasal demonstrando mucosa nasossinusal normal, com a manutenção do tratamento. Definir melhor os critérios e o conceito de remissão em RSCcPN permitirá identificar a evolução favorável do paciente. Novas pesquisas com biomarcadores mais precisos serão necessárias para estratificar adequadamente esses pacientes.

Referências

1. Chan Y, Thamboo AV, Han JK, Desrosiers M. Remission: does it already exist in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;52:50.
2. Venkatesan P. 2023 GINA report for asthma. *Lancet Respir Med.* 2023;11:589.

Plano Terapêutico Participativo

O compartilhamento de decisões terapêuticas com pacientes sempre foi parte de uma medicina bem praticada. A medicina de precisão determina a individualização do tratamento das doenças crônicas dos seios paranasais. Com a evolução do conhecimento das alternativas terapêuticas disponíveis, torna-se fundamental que o médico tenha a capacidade de traduzir, por meio de uma linguagem adequada e prática, os riscos e benefícios das diferentes opções para o paciente. Os avanços da medicina ainda não tornaram possível prevenir o desencadeamento da RSC ou obter sua cura definitiva. Na prática, o objetivo é minimizar o impacto significativo da doença na qualidade de vida dos pacientes. A introdução dos biológicos com evidências científicas e de vida real demonstrando controle da doença em pacientes considerados graves e não controlados, sem os efeitos adversos oriundos do uso de corticosteroides orais, marcou o novo momento no manejo desses pacientes.² Essa constante evolução reforça a importância de sempre compartilhar expectativas reais e opções terapêuticas de forma atualizada.

O tratamento participativo traduz a aplicação prática da medicina de precisão, em que os pacientes podem ser fenotipicamente semelhantes, mas com endótipos que podem ser muito variados. Assim, o grande desafio está na

escolha e ordenamento das opções terapêuticas, em uma realidade em que os recursos financeiros são finitos e escassos. A resposta definitiva para esse constante dilema está na busca de informações objetivas de custo-efetividade, até o momento, escassas. Como um número significativo de pacientes com RSCcPN obtém controle da sua doença com tratamentos cirúrgicos apropriados, associados à lavagem nasal com corticoide tópico em alto volume, o uso precoce dos biológicos, exceto para pacientes com contraindicação para procedimentos cirúrgicos, não deve ser considerado como primeira opção para esses pacientes. Como no plano terapêutico é consenso que os pacientes devem ter sido submetidos a pelo menos uma cirurgia nasossinusal apropriada é muito importante ter um conceito claro sobre essa definição. A cirurgia apropriada, independente da técnica utilizada, deve ter como resultado final a ampla abertura dos seios maxilares, etmoidais e esfenoidais. O seio frontal deve estar acessível através de pelo menos um acesso tipo *Draf IIa*, mas anatomias menos favoráveis podem exigir acessos mais estendidos.

O controle adequado da doença inflamatória nos seios em que a lavagem com medicação atinge de forma mais fácil a mucosa (como maxilar e esenoide), mas não locais de mais difícil acesso (como seio frontal), pode indicar que uma cirurgia mais ampla deva ser considerada como opção de tratamento complementar. Por outro lado, recidivas precoces dos pólipos (<6 meses), mesmo com tratamento tópico adequado, são indicativos de que uma nova cirurgia teria menor possibilidade de sucesso. Ou seja, da obrigatória explanação aos pacientes com RSCcPN sobre a existência dos biológicos até a sua prescrição propriamente dita, ainda há uma distância importante a ser estabelecida. Isso ocorre, tanto pela falta de informações sobre custo efetividade assim como pelo tempo ainda pequeno de seguimento para confirmação da segurança em longo prazo. Independente da opção (ou das opções) terapêutica(s) selecionada(s), o paciente com RSCcPN do tipo 2 precisa ser educado quanto à importância da sua efetiva participação para o sucesso do tratamento.

Proposta pragmática e custo efetiva

Esta diretriz estabeleceu, originalmente, um escore mínimo de pontuação baseado em aspectos clínicos (escores endoscópicos, qualidade de vida, olfato), séricos, anatomopatológicos e radiológicos para que um paciente com RSCcPN possa ser definido como apto, ou não, à prescrição de um biológico. Deve haver uma consciência coletiva da classe médica sobre a necessidade de se buscar oferecer aos pacientes as melhores opções terapêuticas frente a potenciais riscos, benefícios e custos para a sociedade. Os aspectos financeiros e a ausência de resposta adequada em pelo menos 30% dos pacientes², exigem que critérios sejam respeitados, para definir a prescrição de um desses medicamentos. A medicina é dinâmica e o espaço de tempo entre atualizações de diretrizes como esta deverá ser cada vez menor. É possível que a melhora do custo-efetividade dos biológicos modifique esse ordenamento das opções terapêuticas.