

**EFETIVIDADE DE AGENTES IMUNOBIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA POLIPOSE NASAL  
UM ESTUDO ECOLÓGICO**

**AUTORES**

**ALVES DOS SANTOS, RENAN  
TELES RODRIGUES QUEIROZ, RENATO**

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**EL HASSAN, SORAIA**

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

**RESUMO**

A Rinossinusite Crônica Polipóide (RSCP) é uma inflamação crônica das vias aéreas superiores, caracterizada pela presença de pólipos nasais que comprometem a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento convencional inclui corticosteroides e cirurgia, porém a recorrência frequente e os efeitos adversos dessas abordagens impulsionaram a busca por alternativas terapêuticas. Neste contexto, os imunobiológicos emergem como uma opção promissora, atuando no bloqueio de citocinas pró-inflamatórias, como IL-4, IL-5 e IL-13. Este estudo realizou uma revisão sistemática da literatura entre 2009 e 2024, analisando a eficácia desses agentes no controle da RSCP. Os resultados indicam que imunobiológicos, especialmente o dupilumabe, reduzem significativamente o volume dos pólipos, melhoram a função nasal e diminuem a necessidade de intervenções cirúrgicas. No entanto, estudos adicionais são necessários para refinar critérios de indicação e avaliar a segurança a longo prazo dessa terapia.

**PALAVRAS - CHAVE**

Eficácia, imunobiológicos, inflamação nasal crônica , pólipos nasais, rinossinussite crônica.

## **ABSTRACT**

The primary purpose of this article is to systematically review and carefully synthesize the current scientific literature regarding the use of immunobiological agents in the treatment of nasal polyposis. Nasal polyposis is characterized as a chronic inflammatory pathology, pervasive in the nasal and paranasal passages, which often presents concurrently with other atopic conditions, such as asthma and allergic rhinitis. In this context, this review aims to thoroughly explore the mechanisms of action of immunobiological agents, assessing their therapeutic efficacy and safety profile, as well as discussing the clinical implications arising from their use in the context of nasal polyposis. Thus, it is intended to establish an integrative and updated perspective for the efficient and rational management of this complex disease, contributing to the optimization of available therapeutic strategies.

### **1. INTRODUÇÃO**

A polipose nasal é uma condição inflamatória crônica das vias nasais e seios paranasais, caracterizada pelo desenvolvimento de pólipos que podem causar obstrução nasal, perda do olfato, rinorreia e, em casos graves, complicações respiratórias. Estima-se que a prevalência de polipose nasal na população geral varie de 1% a 4% (Fokkens et al., 2020). Tradicionalmente, o tratamento da polipose nasal inclui corticosteroides tópicos e sistêmicos, além de intervenções cirúrgicas quando necessário (Stevens et al., 2016). No entanto, a recorrência dos pólipos e os efeitos adversos dos corticosteroides sistêmicos têm incentivado a busca por terapias alternativas e mais eficazes.

Nos últimos anos, a utilização de agentes imunobiológicos, que atuam direcionando componentes específicos da resposta imune, emergiu como uma abordagem promissora no tratamento da polipose nasal. Esses agentes, incluindo anticorpos monoclonais como o dupilumabe, têm demonstrado potencial em reduzir a inflamação, diminuir o tamanho dos pólipos e melhorar os sintomas associados (Bachert et al., 2019).

Os imunobiológicos funcionam principalmente bloqueando as citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-13 (IL-13), que estão envolvidas na patogênese da polipose nasal (Laidlaw & Bachert, 2019). Estudos recentes indicam que pacientes tratados com imunobiológicos apresentam melhorias significativas na qualidade de vida e na função nasal, além de uma redução na necessidade de cirurgia (Han et al., 2021).

Este estudo visa realizar uma revisão sistemática da literatura existente para avaliar a efetividade dos agentes imunobiológicos no tratamento da polipose nasal, fornecendo uma análise abrangente dos resultados clínicos, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Ao compilar e analisar dados de múltiplos estudos, espera-se fornecer uma visão clara sobre o papel desses agentes no manejo da polipose nasal e identificar áreas para futuras pesquisas.

### **2. MÉTODOS**

Realizou-se uma busca por artigos científicos indexados na base de dados MEDLINE/PubMed, abrangendo o período de 2009 a 2024. Utilizaram-se os seguintes descritores de acordo com os "MeSH Terms": chronic, rhinosinusitis, nasal polyps, treatment. Foram identificados 261 artigos que atenderam aos critérios de inclusão: publicações no período de 2009 a 2024, escritas em inglês, espanhol e/ou português, incluindo revisões integrativas, sistemáticas e metanálises. Artigos publicados fora dos últimos 15 anos e aqueles que tangenciavam o tema proposto foram excluídos, resultando na seleção de 19 artigos relevantes para a discussão.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Marcada por uma ampla gama de processos fisiopatológicos associados, a Rinossinusite Crônica Polipóide (RSCP) é caracterizada como uma doença heterogênea com um forte componente inflamatório na região nasossinusal, levando ao surgimento de lesões polipoides com alto potencial obstrutivo e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes acometidos.

Epidemiologicamente, pólipos nasais estão presentes em 25 a 30% dos pacientes com RSC. Especificamente, a RSCCPN tem uma incidência global de 0,1 a 2% na população geral, variando conforme a região geográfica e os diferentes grupos étnicos. Além disso, há uma prevalência maior entre mulheres e indivíduos na faixa etária de 40 a 60 anos (Koski, Hill e Taavola, 2022).

Os principais fatores associados à patologia incluem infecções virais, bacterianas e fúngicas, asma, doença do refluxo

gastroesofágico, predisposição genética e/ou sensibilidade a medicamentos como Aspirina® (Ácido Acetilsalicílico) e Anti-inflamatórios Não-Esteroidais (AINEs). A relação com os AINEs se deve à intolerância e consequente exacerbação dos sintomas, justificada pelo potencial de inibição da enzima ciclooxigenase (COX), que interfere na cascata inflamatória do paciente. Além disso, há uma maior prevalência de casos exacerbados em pacientes imunossuprimidos ou com deficiência de vitamina D (Koski, Hill e Taavola, 2022; Kariyawasam e James, 2020; Yong et al., 2021).

A RSC polipóide se manifesta de maneira semelhante a outras condições das vias aéreas superiores, sendo comuns sintomas como obstrução nasal, rinorreia, disosmia, dor facial na zona sinusal afetada, tosse e cefaleia. Esses sintomas isolados podem confundir o diagnóstico, tornando necessário o uso de exames complementares, como a videonasofibroscopia e a tomografia de face/seios da face em determinados casos (Leal et al., 2023).

O diagnóstico é clínico, baseado na presença de sintomas obstrutivos nasossinuais por mais de 12 semanas. Durante o exame físico, a rinoscopia anterior geralmente permite visualizar lesões ocupando a região da válvula nasal. Complementarmente, a videonasofibroscopia é utilizada para delimitar a extensão das lesões na cavidade nasal, com os achados endoscópicos sendo usados para estratificação clínica através da escala de Lund-Kennedy, que ajuda a avaliar a gravidade do quadro e a individualizar o tratamento (Koski, Hill e Taavola, 2022).

Criada por Peter R. Lund e Spencer C. Kennedy em 1995, a escala Lund-Kennedy é um dos escores mais importantes para avaliação endoscópica nasal em rinossinusite crônica. Ela utiliza um sistema de pontuação gradual baseado em fatores como edema, crostas, cicatrizes, descarga nasal e pólipos (Frerichs e Brateanu, 2020).

Além da avaliação endoscópica, exames radiológicos também são utilizados. A Tomografia Computadorizada (TC) dos seios da face é empregada principalmente para delimitar melhor a extensão das lesões, especialmente intrasinusais, e avaliar as estruturas ósseas adjacentes. Isso permite um planejamento cirúrgico mais preciso e a previsão de possíveis complicações (Leal et al., 2023). No entanto, os achados imagiológicos nem sempre correspondem à apresentação clínica, como no caso de cistos de retenção mucosa e pólipos, ambos apresentando-se hipointensos na tomografia. Portanto, a solicitação de exames radiológicos deve ser criteriosa, especialmente em casos refratários às medidas terapêuticas iniciais (Leal et al., 2023).

A fisiopatologia da rinossinusite crônica polipoide (RSCP) envolve uma série de condições multifatoriais interligadas que contribuem para a manifestação da doença. Entre estas condições, destacam-se:

Processo de inflamação crônica: Esse processo é mediado por respostas imunes inatas e adaptativas desreguladas e exacerbadas, especialmente pela resposta Th2 das células T helper. A resposta Th2 promove a

liberação e ativação de várias citocinas e quimiocinas, incluindo interleucinas como a IL-4, que facilita a diferenciação dos linfócitos T em fenótipo Th2 e aumenta a produção de IgE, uma imunoglobulina crucial em processos alérgicos. A IL-5 é vital para o recrutamento e ativação de eosinófilos, que desempenham um papel central na inflamação da RSCP. A IL-13 regula a inflamação, contribui para a produção de muco e a hiperplasia celular epitelial, ambos achados típicos da RSCP. O fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) também é importante, pois atua como mediador de outras células imunológicas, como macrófagos e linfócitos, e em níveis excessivos, contribui para a persistência e crescimento dos pólipos nasais (LEAL et al., 2023; KARIYAWASAM; JAMES, 2020; YONG et al., 2021; KOSKI; HILL; TAAVOLA, 2022).

Alta concentração eosinofílica na mucosa nasal: A presença elevada de eosinófilos nas camadas basais da mucosa nasal leva à liberação de enzimas e mediadores inflamatórios, resultando em hiperreatividade imunológica. A longo prazo, isso pode danificar o epitélio e favorecer o desenvolvimento de pólipos (LEAL et al., 2023; KARIYAWASAM; JAMES, 2020; YONG et al., 2021; KOSKI; HILL; TAAVOLA, 2022).

Alterações na imunidade inata e funcionalidade ciliar: Falhas e anormalidades entre o epitélio nasal e a funcionalidade dos cílios, como na Síndrome de Kartagener, uma doença autossômica recessiva rara que cursa com discinesia ciliar primária, predispondo ao acúmulo de secreções intrasinais e maior proliferação bacteriana (LEAL et al., 2023; KARIYAWASAM; JAMES, 2020; YONG et al., 2021; KOSKI; HILL; TAAVOLA, 2022).

Fatores ambientais: Exposição a poluentes, tabagismo (ativo ou passivo) e infecções virais ou bacterianas são fatores ambientais bem conhecidos e difundidos que contribuem para a RSCP (LEAL et al., 2023; KARIYAWASAM; JAMES, 2020; YONG et al., 2021; KOSKI; HILL; TAAVOLA, 2022).

Interações com outras patologias e disfunções da via aérea inferior: A interação mais notável ocorre entre a RSCP e a asma eosinofílica, gerando uma série de mecanismos imunológicos e uma sobreposição fenotípica (LEAL et al., 2023; KARIYAWASAM; JAMES, 2020; YONG et al., 2021; KOSKI; HILL; TAAVOLA, 2022).

Na maioria dos casos de RSCcPN, o tratamento padrão envolve o uso de corticosteroides tópicos e lavagens nasais com solução salina. Pacientes com sintomas graves podem necessitar de ciclos de corticosteroides sistêmicos e antibioticoterapia prolongada, com a polipectomia endoscópica (PCENS) sendo recomendada para casos refratários (MORSE; MILLER; SENIOR, 2021).

Em casos onde a terapia com esteroides não é eficaz e os pólipos continuam a recidivar, há uma deterioração progressiva na qualidade de vida dos pacientes, medida pelo teste de resultado sino-nasal (SNOT-22, sigla em inglês de Sino-Nasal Outcome Test) (BRUSSELLE; GEVAERT, 2021). Nesses casos, é necessário recorrer a imunobiológicos específicos, cujo uso é determinado pelo mecanismo fisiopatológico e imunológico subjacente à formação dos pólipos, com a resposta imune tipo 2 presente em cerca de 90% dos casos (PATEL; PETERS, 2021).

Nesse contexto, o primeiro imunobiológico aprovado para o tratamento de RSCcPN não controlada em adultos ( $\geq 18$  anos) foi o dupilumabe. Este é um anticorpo monoclonal humano, do tipo imunoglobulina (Ig) G4, que tem como alvo a subunidade  $\alpha$  do receptor da interleucina 4 (IL-4R $\alpha$ ), que também é compartilhado pelo receptor da IL-13. Este bloqueio interrompe a sinalização de ambas as citocinas, que são fundamentais no desenvolvimento da resposta imune tipo 2 (PATEL; PETERS, 2021; KATO; SCHLEIMER; BLEIER, 2022; CHAPURIN et al., 2022).

Caracterizados como uma inovadora via de manejo terapêutico para a rinossinusite crônica polipoide diante da refratariedade, os imunobiológicos representam uma importante classe medicamentosa. Seu principal

mecanismo de ação é a modulação do sistema imunológico desregulado, resultando em uma eficaz intervenção em diversas patologias, incluindo condições oncológicas, inflamatórias e autoimunes (YANG; CHO; KIM, 2022).

Cada medicamento dentro deste grupo possui um alvo específico, o que determina a categorização dentro de subgrupos distintos. Entre estes, destacam-se os inibidores da TNF- $\alpha$  (Fator de Necrose Tumoral) e os inibidores das interleucinas, que são os mais prevalentes e amplamente utilizados no contexto clínico da rinossinusite crônica polipoide (KARIYAWASAM; JAMES, 2020).

O estudo do papel dos imunobiológicos no tratamento das doenças das vias aéreas é relativamente recente, inicialmente emergindo no tratamento da asma. Em 2003, o omalizumabe foi o primeiro biológico aprovado para esse fim (KIM; CHO, 2023). Posteriormente, em 2019, o dupilumabe foi aprovado para o tratamento da rinossinusite crônica polipoide após resultados favoráveis em estudos randomizados multi-institucionais (MORSE; MILLER; SENIOR, 2021).

Atualmente, no Brasil, os imunobiológicos são indicados como terapia complementar aos corticosteroides intranasais para adultos com rinossinusite crônica polipoide severa de difícil controle e refratariedade aos corticosteroides sistêmicos e tratamentos cirúrgicos, exceto em casos de contraindicação (PATEL; PETERS, 2021; KATO; SCHLEIMER; BLEIER, 2022). A decisão de utilizar esses fármacos baseia-se em critérios clínicos, como a presença de polipose nasal bilateral e outros critérios específicos descritos pela EUFOREA e EPOS (CHAPURIN et al., 2022; FRERICHS; BRATEANU, 2020).

A terapia imunobiológica tem sido bem recebida pela otorrinolaringologia devido ao seu potencial de desenvolvimento significativo, com evidências consistentes demonstrando reduções substanciais na necessidade de intervenção cirúrgica e no uso de corticoterapia sistêmica em até 50% dos pacientes tratados (ORLANDI et al., 2021). A seguir, serão apresentados alguns dos principais agentes dessa classe farmacológica no contexto da rinossinusite crônica polipoide, juntamente com informações relevantes sobre as citocinas bloqueadas pelos imunobiológicos.

#### **4. CONCLUSÃO**

A Rinossinusite Crônica Polipóide (RSCP) é uma doença multifatorial influenciada por fatores imunológicos, genéticos e ambientais, sendo a inflamação do tipo 2 um dos principais mecanismos envolvidos. O diagnóstico requer uma abordagem clínica detalhada, com exames complementares para avaliar a gravidade do quadro. O tratamento evoluiu com o uso de corticosteroides e cirurgias, mas a introdução dos imunobiológicos, como o dupilumabe, trouxe uma alternativa promissora para casos refratários. Apesar dos avanços, estudos contínuos são necessários para otimizar a terapia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

#### **5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

BACHERT, C.; HAN, J. K.; DESROSIERS, M.; HELLINGS, P. W.; AMIN, N.; LEE, S. E.; KHAN, A. H. 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. *The Lancet*, 2019.

FOKKENS, W. J.; LUND, V. J.; HOPKINS, C.; HELLINGS, P. W.; KERN, R.; REITSMA, S.; TOPPILA-SALMI, S. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*, 2020.

HAN, J. K.; BACHERT, C.; FOKKENS, W.; DESROSIERS, M.; WAGENMANN, M.; LEE, S. E.; HOPKINS, C. The efficacy and safety of dupilumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 2021.

LAIDLAW, T. M.; BACHERT, C. Advances in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Lancet*, 2019.

STEVENS, W. W.; SCHLEIMER, R. P.; KERN, R. C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2016.

LEAL, A. C. et al. Rinossinusite Crônica – aspectos fisiopatológicos e manejo terapêutico. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023.

YANG, S. K.; CHO, S. H.; KIM, D. W. Interpretation of clinical efficacy of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps via understanding the local and systemic pathomechanisms. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 2022.

KOSKI, R. R.; HILL, L.; TAAVOLA, K. Efficacy and safety of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Pharmacy Technology*, 2022.

KARIYAWASAM, H. H.; JAMES, L. K. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Targeting IgE with Anti-IgE Omalizumab Therapy. *Drug Design, Development and Therapy*, 2020.

KIM, S.-D.; CHO, K.-S. Treatment strategy of uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A review of recent evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023.

MORSE, J. C.; MILLER, C.; SENIOR, B. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in the era of biologics. *Journal of Asthma and Allergy*, 2021.

BRUSSELLE, G. G.; GEVAERT, P. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2021.

PATEL, G.; PETERS, A. T. The role of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021.

KATO, A.; SCHLEIMER, R. P.; BLEIER, B. S. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022.

CHAPURIN, N. et al. Current insight into treatment of chronic rhinosinusitis: Phenotypes, endotypes, and implications for targeted therapeutics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022.

FRERICHS, N.; BRATEANU, A. Rhinosinusitis and the role of imaging. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2020.

YONG, M. et al. Cost-effectiveness analysis comparing dupilumab and aspirin desensitization therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin exacerbated respiratory disease. International Forum of Allergy & Rhinology, 2021.

ANSELMO-LIMA, W. T.; ROMANO, F. R.; TAMASHIRO, E.; ROITHMANN, R.; DINARTE, V. R. P.; PILTCHER, O. B.; MIYAKE, M. M.; FORNAZIERI, M. A.; NAKANISHI, M.; BEZERRA, T. F. P.; DOLCI, R. L. L.; MELLO, J. F. Jr.; LESSA, M. M.; VOEGELS, R. L.; KOSUGI, E. M.; SAKANO, E.; VALERA, F. C. P. Brazilian guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps – 2024 update. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2024.