Oftalmologia e Otorrinolaringologia
Edição X
EDITORA PASTEUR



Capítulo 7

IMUNOBIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA RINOSSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPOS NASAIS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

FERNANDO PETRIDES ROCHA[1]
AMANDA SOARES MATEUS NORONHA[1]
RODRIGO DE SOUSA RODRIGUES[1]
MATEUS RODRIGO LOPES GALDINO[1]
WILLIAN HIDEO MIASHIRO YAMADA[2]
INGRID JADE MUNIZ WANDERLEY[2]
REBECA CARVALHO VOUZELA[1]
ALINE BEATRIZ COSTA DE SOUZA[1]
LUCAS MONTEIRO ARIELO[1]
ARIANE REBELO VIANA[1]
NYCOLLE BASTAZINI TORRES[1]
KAUÊ RANIERI PACHECO[1]
LUANA SERRA LAGE[1]
TEREZINHA RAVANA LEÃO LOBATO[1]

[1]Discente – Curso de Medicina do Centro Universitário Metropolitano da Amazônia.
[2]Discente – Curso de Medicina da Universidade Estadual do Pará.

Palavras-chave: *Rinossinusite Crônica; Pólipos Nasais; Anticorpos Monoclonais.*

DOI **10.59290/6500931211**

INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica com pólipos nasais (RCPN) é uma doença inflamatória persistente das vias aéreas superiores, caracterizada pela formação de pólipos na mucosa nasossinusal e por sintomas como obstrução nasal, rinorreia, redução do olfato e comprometimento da qualidade de vida. A doença apresenta heterogeneidade clínica e inflamatória, sendo frequentemente associada à inflamação do tipo 2, marcada pela participação de citocinas como interleucina 4, 5 e 13, além da ativação de eosinófilos e da produção de imunoglobulina E. Essas alterações contribuem para a manutenção da inflamação e para a recorrência dos pólipos em muitos pacientes (BACHERT *et al.*, 2021; KRATCHMAROV *et al.*, 2025).

O tratamento da rinossinusite crônica com pólipos baseia-se na utilização de corticosteroides intranasais, irrigação nasal e, conforme a gravidade e a resposta clínica, cursos de corticosteroides sistêmicos e cirurgia endoscópica nasossinusal. Embora essas estratégias sejam importantes para o controle da doença, alguns pacientes apresentam sintomas persistentes, recorrência após procedimentos cirúrgicos e necessidade frequente de corticosteroides sistêmicos, aumentando a complexidade do manejo clínico (BACHERT *et al.*, 2021; KRATCHMAROV *et al.*, 2025).

Nesse contexto, os imunobiológicos representam uma mudança na abordagem terapêutica da rinossinusite crônica com pólipos, ao atuarem sobre vias específicas da resposta inflamatória. Entre os agentes estudados, destacam-se dupilumabe, omalizumabe, mepolizumabe e benralizumabe, cujos mecanismos envolvem o bloqueio das vias de IL-4 e IL-13, a neutralização da IgE ou a modulação da resposta eosinofílica por meio da IL-5 e de seu receptor (BACHERT *et al.*, 2019; GEVAERT *et al.*, 2020; HAN *et al.*, 2021; BACHERT *et al.*, 2022).

Os ensaios clínicos demonstram que essas terapias podem promover redução da carga polipoide e melhora de diferentes desfechos clínicos, incluindo congestão nasal, olfato e qualidade de vida. Entretanto, a seleção do tratamento deve considerar a gravidade da doença, a presença de comorbidades e a resposta às intervenções convencionais (BACHERT *et al.*, 2019; GEVAERT *et al.*, 2020; HAN *et al.*, 2021; BACHERT *et al.*, 2022).

Dessa maneira, este estudo tem como objetivo analisar o emprego dos imunobiológicos no tratamento da rinossinusite crônica com pólipos, abordando os mecanismos de ação dos principais agentes, sua eficácia clínica, segurança e os desafios relacionados à seleção dos pacientes, à manutenção do tratamento e à relação com a cirurgia endoscópica nasossinusal.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de imunobiológicos no tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais. Foram consultadas publicações científicas disponíveis no PubMed, priorizando estudos clínicos, revisões sistemáticas e metanálises publicadas nos últimos dez anos.

Foram considerados trabalhos que abordassem o emprego de dupilumabe, omalizumabe, mepolizumabe e benralizumabe em pacientes adultos com RCPN, com ênfase nos resultados relacionados à redução dos pólipos nasais, congestão nasal, função olfatória, qualidade de vida, necessidade de corticosteroides sistêmicos e intervenções cirúrgicas.

A literatura selecionada foi analisada de maneira descritiva e interpretativa, buscando integrar os principais achados sobre eficácia, segurança e aplicabilidade clínica dos imunobiológicos. Também foram consideradas as características metodológicas dos estudos, os critérios

de inclusão das populações avaliadas e as limitações relacionadas à comparação entre os tratamentos. A síntese dos resultados foi organizada de acordo com os mecanismos de ação dos medicamentos, os desfechos clínicos e os aspectos de segurança, sem realização de análise estatística ou metanálise própria.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia e mecanismos de ação

A inflamação do tipo 2 constitui um componente importante da fisiopatologia da rinossinusite crônica com pólipos em diferentes populações. A participação de IL-4, IL-5 e IL-13 está relacionada à ativação de células inflamatórias, incluindo eosinófilos, e à manutenção das alterações da mucosa nasossinusal. Entretanto, a doença não é uniforme entre todos os pacientes, o que torna relevante a avaliação conjunta de características clínicas, endoscópicas e inflamatórias (BACHERT *et al.*, 2021; KRATCHMAROV *et al.*, 2025).

O dupilumabe atua sobre a sinalização de IL-4 e IL-13, enquanto o omalizumabe bloqueia a IgE livre. O mepolizumabe inibe a IL-5, e o benralizumabe se liga ao receptor alfa da IL-5, favorecendo a depleção de eosinófilos. Esses mecanismos apresentam alvos distintos, mas compartilham o objetivo de reduzir a atividade inflamatória associada à doença do tipo 2 (BACHERT *et al.*, 2019; GEVAERT *et al.*, 2020; HAN *et al.*, 2021; BACHERT *et al.*, 2022; KRATCHMAROV *et al.*, 2025).

A identificação dessas vias contribuiu para o desenvolvimento de tratamentos direcionados, especialmente para pacientes com doença grave e não controlada. Contudo, a presença de marcadores inflamatórios isolados não deve ser utilizada como único critério para definir a escolha do medicamento, uma vez que a resposta clínica depende de múltiplos fatores (BACHERT *et al.*, 2021; KRATCHMAROV *et al.*, 2025).

Eficácia dos imunobiológicos

Os ensaios clínicos de fase 3 demonstraram benefícios dos imunobiológicos em comparação com placebo em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos grave. Entre os desfechos frequentemente avaliados estão o escore de pólipos nasais, a congestão nasal e o SNOT-22, instrumento utilizado para avaliar o impacto da doença na qualidade de vida (BACHERT *et al.*, 2019; GEVAERT *et al.*, 2020; HAN *et al.*, 2021; BACHERT *et al.*, 2022).

No estudo de Bachert *et al.* (2019), que avaliou o dupilumabe nos ensaios LIBERTY NP SINUS-24 e SINUS-52, foram observadas melhorias nos desfechos relacionados à extensão dos pólipos e aos sintomas nasais. Esses resultados contribuíram para a consolidação do dupilumabe como uma das terapias biológicas utilizadas no manejo da rinossinusite crônica com pólipos (BACHERT *et al.*, 2019).

A eficácia dos agentes também foi avaliada em revisões sistemáticas e metanálises. Essas análises demonstram benefícios dos imunobiológicos em diferentes desfechos clínicos, embora a heterogeneidade entre os estudos e a ausência de comparações diretas entre os medicamentos limitem a possibilidade de estabelecer diferenças definitivas de eficácia entre os agentes (KOSKI *et al.*, 2022; KRATCHMAROV *et al.*, 2025).

Dupilumabe

O dupilumabe bloqueia a sinalização das interleucinas 4 e 13, duas citocinas envolvidas na inflamação do tipo 2. Nos estudos de fase 3, o medicamento demonstrou melhora dos escores de pólipos nasais e de sintomas relacionados à

obstrução nasal, além de benefícios em desfechos associados à qualidade de vida (BACHERT *et al.*, 2019).

A relevância clínica do dupilumabe está relacionada à possibilidade de reduzir a atividade inflamatória em pacientes com doença persistente apesar do tratamento convencional. Sua utilização deve ser acompanhada por avaliação periódica da resposta clínica, incluindo sintomas, endoscopia e impacto funcional (BACHERT *et al.*, 2019; HOPKINS *et al.*, 2021). Apesar dos resultados favoráveis em diferentes estudos, a comparação com outros imunobiológicos deve ser realizada com cautela, pois a maioria das evidências comparativas disponíveis é indireta (KOSKI; HILL; TAAVOLA, 2022; KRATCHMAROV *et al.*, 2025).

Omalizumabe

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE que reduz a disponibilidade da imunoglobulina E envolvida na resposta inflamatória. Sua eficácia na rinossinusite crônica com pólipos foi avaliada nos estudos POLYP 1 e POLYP 2, que incluíram adultos com doença grave e resposta inadequada aos corticosteroides intranasais (GEVAERT *et al.*, 2020).

Gevaert *et al.* (2020) demonstraram melhora significativa dos desfechos primários, incluindo o escore de pólipos nasais e a congestão nasal, em comparação com placebo. Também foram observadas melhorias no SNOT-22 e em parâmetros relacionados ao olfato. Os eventos adversos apresentaram frequência semelhante entre os grupos de tratamento e placebo.

Esses resultados demonstram que o omalizumabe pode proporcionar benefícios clínicos em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos. Além disso, análises de subgrupos indicaram melhora de desfechos em diferentes perfis clínicos, incluindo indivíduos com e sem asma ou com diferentes níveis de eosinófilos, embora esses achados não eliminem a necessidade de avaliação individualizada (GEVAERT *et al.*, 2020).

Mepolizumabe

O mepolizumabe atua por meio da inibição da interleucina 5, citocina relacionada à sobrevivência e ativação dos eosinófilos. Essa característica apresenta importância no contexto de doenças com componente eosinofílico, incluindo a rinossinusite crônica com pólipos. No estudo SYNAPSE, Han *et al.* avaliaram o mepolizumabe em pacientes com doença grave e recorrente. O tratamento demonstrou benefícios relacionados à redução da extensão dos pólipos nasais e à obstrução nasal, quando comparado ao placebo (HAN *et al.*, 2021).

Benralizumabe

O benralizumabe é direcionado ao receptor alfa da interleucina 5, promovendo depleção de eosinófilos por meio de mecanismos de citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Seu mecanismo de ação apresenta relevância no contexto de doenças inflamatórias eosinofílicas (BACHERT *et al.*, 2022; TVERSKY *et al.*, 2021). O estudo de Tversky *et al.* (2021) avaliou o efeito do benralizumabe em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos grave por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. A investigação abordou desfechos relacionados à doença nasossinusal, contribuindo para a avaliação do medicamento nesse contexto.

Comparação entre os imunobiológicos

As comparações entre dupilumabe, omalizumabe, mepolizumabe e benralizumabe constituem uma área de interesse na literatura atual. Entretanto, a ausência de ensaios clínicos randomizados que comparem diretamente os quatro agentes limita a possibilidade de estabelecer diferenças definitivas de eficácia (KOSKI

et al., 2022; KRATCHMAROV *et al.*, 2025). Koski *et al.* (2022) analisaram a eficácia e a segurança dos imunobiológicos utilizados na RCPN. Os resultados devem ser interpretados considerando as diferenças entre os estudos e as limitações das comparações indiretas.

Segurança, acompanhamento e relação com a cirurgia

A segurança dos imunobiológicos é um aspecto relevante na decisão terapêutica, sobretudo diante da possibilidade de utilização prolongada. Cai *et al.* (2025) avaliaram estudos de prática real sobre eficácia e segurança dos imunobiológicos na rinossinusite crônica com pólipos.

Apesar dos resultados favoráveis, os estudos de mundo real apresentam limitações relacionadas à heterogeneidade dos protocolos, à seleção dos pacientes e à duração do seguimento. Portanto, a avaliação da segurança deve ser mantida durante o tratamento, considerando os efeitos adversos, a resposta clínica e a necessidade de intervenções complementares (CAI *et al.*, 2025).

A relação entre imunobiológicos e cirurgia endoscópica também permanece relevante. A cirurgia pode contribuir para o controle da doença e facilitar o acesso dos medicamentos tópicos à mucosa nasossinusal, enquanto os imunobiológicos podem ser considerados em pacientes com doença grave e não controlada, incluindo aqueles com recorrência após intervenções cirúrgicas. Portanto, a decisão terapêutica deve ser individualizada (BACHERT *et al.*, 2021; HOPKINS *et al.*, 2021).

Perspectivas de tratamento

O avanço das terapias biológicas ampliou as possibilidades de manejo da rinossinusite crônica com pólipos, mas também trouxe desafios relacionados à seleção dos pacientes, ao custo e à duração do tratamento. A manutenção da resposta terapêutica, os critérios para a suspensão e o posicionamento dos imunobiológicos em relação à cirurgia ainda são questões que necessitam de investigação adicional. Estudos com acompanhamento prolongado e comparações mais robustas podem contribuir para a definição de estratégias terapêuticas individualizadas. Além disso, a incorporação de dados clínicos, endoscópicos e inflamatórios poderá auxiliar na identificação de pacientes com maior probabilidade de benefício (BACHERT *et al.*, 2021; KRATCHMAROV *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

Os anticorpos monoclonais representam uma importante ampliação das opções terapêuticas para pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais graves e não controlados. A literatura demonstra que os anticorpos monoclonais apresentam benefícios em diferentes desfechos clínicos, incluindo redução da carga polipoide, melhora dos sintomas nasais e qualidade de vida. A atuação sobre vias inflamatórias específicas permite uma abordagem direcionada, porém a resposta ao tratamento é variável e deve ser avaliada individualmente. Dessa forma, os imunobiológicos devem ser compreendidos como parte de uma estratégia terapêutica individualizada, integrada às demais medidas de controle de pólipos. Estudos futuros, especialmente aqueles com seguimento prolongado e comparação direta entre agentes, poderão contribuir para o aprimoramento dos critérios de seleção, manutenção e suspensão dessas terapias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACHERT, C. *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. The Lancet, v. 394, p. 1638, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.

BACHERT, C. *et al.* EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 147, p. 29, 2021. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.013.

BACHERT, C. *et al.* Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, placebo-controlled trial. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 149, p. 1309, 2022. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.030.

CAI, S. *et al.* Efficacy and safety of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis of real-world evidence. Allergy, v. 80, p. 1256, 2025. doi: 10.1111/all.16499.

GEVAERT, P. *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 146, p. 595, 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.

HAN, J.K. *et al.* Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Respiratory Medicine, v. 9, p. 1141, 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.

HOPKINS, C. *et al.* Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. International Forum of Allergy & Rhinology, v. 11, p. 1087, 2021. doi: 10.1002/alr.22780.

KOSKI, R.R. *et al.* Efficacy and safety of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Journal of Pharmacy Technology, v. 38, p. 289, 2022. doi: 10.1177/87551225221105749.

KRATCHMAROV, R. *et al.* Clinical efficacy and mechanisms of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 155, p. 1401, 2025. doi: 10.1016/j.jaci.2025.03.011.

TVERSKY, J. *et al.* Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): a randomized double-blind placebo-controlled trial. Clinical & Experimental Allergy, v. 51, p. 836, 2021.