



## Artigo de revisão

# Tratamento com imunobiológicos na rinossinusite crônica

Pedro Henrique Sá Teixeira<sup>1</sup>  e Itallo de Carvalho Soares<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centro Universitário do Norte de Minas, Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

## Introdução

A rinossinusite (RS) é uma doença inflamatória das vias aéreas superiores e seios paranasais que gera impactos econômicos e na qualidade de vida dos pacientes, sendo comuns as recorrências da doença e até mesmo quadros crônicos (PATEL *et al.*, 2020). A RS possui etiologia diversa, podendo ser bacteriana, viral, fúngica e até mesmo alérgica (BEZERRA *et al.*, 2019). Pacientes com quadros que perduram até quatro semanas, são portadores de rinossinusite aguda (RSA), e os que superam doze semanas, com a presença de sintomas como bloqueio ou congestão nasal, secreção nasal anterior ou gotejamento nasal posterior, dor ou pressão na face, redução ou ausência de olfato, são portadores de rinossinusite crônica (RSC) (BEZERRA *et al.*, 2019).

Clinicamente, a RSC pode ser classificada em dois principais fenótipos – que levam em consideração a presença ou não de pólipos nasais: RSCcPN (rinossinusite crônica com pólipos nasais) e RSCsPN (rinossinusite crônica sem pólipos nasais). Os fenótipos diferenciam-se – além da questão anatômica – por meio da forma de inflamação e resposta imunológica, uma vez que pacientes com RSCcPN possuem resposta imunológica de perfil Th2, fazendo com que tenham alteração na qualidade de vida (podendo coexistir ansiedade, fobias e até mesmo depressão) (FUJIEDA *et al.*, 2021).

Diante disso, o objetivo foi analisar trabalhos científicos que abordem o tratamento da rinossinusite crônica utilizando imunobiológicos.

## Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, baseada na busca e análise criteriosa de estudos publicados. A pergunta que norteou a investigação foi: “Quais as atualizações no tratamento – utilizando imunobiológicos – da RSC?”.

Utilizou-se como banco de dados a Biblioteca Virtual de Saúde, com os descritores “sinusitis” AND “treatment” AND “eosinophils”, sendo encontrados 158 trabalhos, datados dos últimos cinco

**Autor correspondente:** Itallo de Carvalho Soares | [itallo.soares@soufunorte.com.br](mailto:itallo.soares@soufunorte.com.br)

**Recebido em:** 10|12|2022. **Aprovado em:** 28|06|2023.



Teixeira PHS, Soares IC.

anos (2017-2022). Foram selecionados os trabalhos utilizando como filtro o assunto principal, “Anticorpos Monoclonais Humanizados” e, como o Tipo de estudo, “Ensaio clínico controlado”. Aplicados os filtros, foram encontrados quatro trabalhos. Os trabalhos que desviavam da temática central (por meio da leitura do título, resumo e palavras-chave) e que abordavam o tema “Conjuntivite” foram retirados. Ao final da aplicação dos critérios, selecionaram-se duas publicações.

Além disso, utilizou-se o banco de dados do PUBMED, porém com descritores diferentes a fim de aumentar a amostragem de publicações. Os descritores foram “sinusitis” AND “rhinitis” AND “treatment” AND “immunotherapy”, encontrando-se 35 publicações, datadas dos últimos cinco anos. Em relação aos critérios, para a inclusão dos trabalhos, selecionaram-se textos completos, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados. Retiraram-se os trabalhos que não abordavam a temática proposta, as revisões e os trabalhos repetidos. Por fim, após aplicação dos critérios, foram selecionadas duas publicações.

Os artigos selecionados foram analisados criteriosamente levando-se em consideração título, ano de publicação, autores, local de publicação, imunobiológicos envolvidos dos estudos, bem como os objetivos e os principais resultados (PINHEIRO *et al.*, 2021).

## Resultados

Os estudos analisaram uma população com RSC e outras doenças associadas, como a presença ou não de pólipos nasais, asma, quadros alérgicos ou fúngicos. As investigações foram realizadas fora do Brasil, em países como Japão (FUJIEDA *et al.*, 2021), Egito (MOSTAFA *et al.*, 2020) e Estados Unidos (TVERSKY; LANE; AZAR, 2021; WEINSTEIN *et al.*, 2018).

Em relação aos tipos de estudo, foram selecionados estudos do tipo ensaio clínico randomizado (FUJIEDA *et al.*, 2021), análise *post hoc* de ensaios clínicos (WEINSTEIN *et al.*, 2018), além de um estudo randomizado duplo-cego (TVERSKY; LANE; AZAR, 2021) e um estudo mono-cego (MOSTAFA *et al.*, 2020).

Apesar da escassez de publicações acerca dos imunobiológicos, dentre os estudos analisados, foi possível identificar os que abordavam de forma específica alguns dos imunobiológicos disponíveis para tratamento da RSC, como o Omalizumabe (MOSTAFA *et al.*, 2020), o Dupilumabe (FUJIEDA *et al.*, 2021), o Benralizumabe (TVERSKY; LANE; AZAR, 2021) e, também, o Reslizumabe (WEINSTEIN *et al.*, 2018).

**Quadro 1** – Características dos estudos selecionados. (n=4).

Autor e ano	Delineamento	Amostra e Cenário	Objetivo	Principais resultados
Fujieda <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, internacional, duplo cego.	Envolveu 20 pacientes (10 no grupo A – que receberam imunobiológico; 10 no grupo B – que recebeu corticoide), sendo realizado no Japão.	Avaliar o efeito do Dupilumabe em pacientes com RSCcPN, uma vez que esse fármaco bloqueia IL-4 e IL-13.	O Dupilumabe reduz os sintomas da RSCcPN e a necessidade para corticoterapia sistêmica, bem como diminui a indicação para cirurgia sinu-nasal.
Mustafa <i>et al.</i> , 2020	Caso – Controle prospectivo, randomizado e mono-cego.	Estudo realizado no Egito envolvendo 49 pacientes divididos em três grupos (A, B e C), sendo A e B tratados com imunoterapia (por tempos diferentes) e C com placebo.	Avaliar a ação do Omalizumabe no curso clínico dos pacientes que realizarão cirurgia para o tratamento de RSC de causa fúngica.	Entre os dois grupos (A e B), houve melhora significativa para o grupo A no pré/pós operatório durante as 24 semanas do estudo.
Tversky; Lane; Azar, 2021	Estudo randomizado e duplo-cego.	Estudo realizado nos EUA, em pacientes com RSCcPN bilateral grave que foram divididos em dois grupos nos quais um recebeu placebo e outro Benralizumabe.	Avaliar o tratamento da RSCcPN grave por meio da inibição do receptor de IL-5 com Benralizumabe.	O Benralizumabe reduziu o tamanho dos pólipos nasais e melhorou os sintomas dos pacientes.
Weinstein <i>et al.</i> , 2018	Análise <i>post hoc</i> de dois ensaios clínicos.	Estudo feito nos EUA, em pacientes com eosinofilia e asma mal controlada com idades entre 12 e 75 anos que foram divididos em grupos para receber placebo ou Reslizumabe.	Examinar os resultados do uso do Reslizumabe em pacientes com RSCcPN e asma associados.	O Reslizumabe mostrou-se eficaz para melhorar a qualidade de vida dos pacientes – uma vez que permite um melhor controle da asma, da função pulmonar e dos pólipos nasais.

## Discussão

A característica marcante da RSC é a inflamação mediada por diversos perfis de citocinas e anticorpos (como IL-4, IL-5, IL-13, IgE) e que estes, muitas vezes, estão relacionados a doenças, como asma ou atopia (MUSTAFA *et al.*, 2020). Com o uso dos imunobiológicos, a cascata inflamatória seria alterada, causando melhora na sintomatologia do paciente, nos scores de qualidade de vida e nos resultados dos exames de imagem (MUSTAFA *et al.*, 2020; WEINSTEIN *et al.*, 2018). Isso pode fazer valer a tentativa terapêutica com fármacos que tivessem ação direta na inflamação e nos seus respectivos perfis inflamatórios.

Evidenciou-se que os fármacos Omalizumabe, Dupilumabe, Reslizumabe e o Mepolizumabe geram melhoras na obstrução nasal, no tamanho dos pólipos e na hiposmia. Além de que, tanto o Reslizumabe como o Benralizumabe, apresentaram melhoras em casos de RSC de causa alérgica ou associadas à asma – pois atuam evitando exacerbações e melhorando a função pulmonar (FUJIEDA *et al.*, 2021; WEINSTEIN *et al.*, 2018).

Observa-se que nas etiologias fúngicas da RSC, pacientes tratados com Omalizumabe apresentaram boa resposta clínica e ao exame endoscópico, pois esse fármaco possui ação imunológica contra os esporos fúngicos – principal causa de recidivas (MUSTAFA *et al.*, 2020).

No estudo Tversky, Lane e Azar (2021), apesar dos benefícios evidenciados em relação ao Benralizumabe, ainda existem poucos estudos realizados e, quando feitos, possuem amostragem pequena. Um aspecto negativo da terapia imunobiológica, em comparação com a corticoterapia, é o seu alto custo (MUSTAFA *et al.*, 2020).

Destaca-se a necessidade de publicações que abordem o tratamento da RSC, utilizando os imunobiológicos, com o intuito de otimizar o tratamento dos pacientes, sendo possível diminuir recidivas e, por fim, melhorar o bem-estar destes.

## Conclusão

O horizonte para o tratamento da RSC utilizando os imunobiológicos – com base nos estudos analisados – mostra-se promissor, apesar da escassez de publicações científicas (ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados) realizadas no Brasil, envolvendo uma amostragem maior e que comparem as terapias atuais – com corticoides e antibióticos – com a terapia imunológica. Tudo isso com a finalidade de avaliar as formas mais eficazes de tratar a RSC, levando-se em consideração as comorbidades e os efeitos colaterais das medicações.

## Contribuições dos autores

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

## Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflitos de interesse.

## Referências

BEZERRA , Thiago Freire Pinto *et al.* Prospective evaluation of clarithromycin in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 87, p. 298-304, 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1285695>

FUJIEDA, Shigeharu; MATSUNE, Shoji; TAKENO, Sachio; ASAKO, Mikiya; TAKEUCHI, Makiko; FUJITA, Hiroyuki; TAKAHASHI, Yoshinori; AMIN, Nikhil; DENIZ, Yamo; ROWE,

Paul; MANNENT, Leda. The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan. **The Laryngoscope**, n. 131, p. E1770-E1777, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33226139/>

MOSTAFA, Badr Eldin *et al.* Omalizumab versus intranasal steroids in the post-operative management of patients with allergic fungal rhinosinusitis. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, v. 277, p. 121–128, 24 set. 2019. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-019-05650-y>

PATEL, Gayatri B. *et al.* Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, ed. 8, n. 5, p. 1522–1531, 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004747/>

PINHEIRO, M. L. A. *et al.* A evolução dos métodos de ensino da anatomia humana –uma revisão sistemática integrativa da literatura. **Revista Bionorte**, Montes Claros, v. 10, n. 2, p. 168-181, jul./dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.47822/bionorte.v10i2.279>

TVERSKY, Jody; LANE, Andrew P.; AZAR, Antoine. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. **Clinical e Experimental Allergy: Trusted Evidence in Allergy**, v. 51, ed. 6, p. 836-844, 17 fev. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.13852>

WEINSTEIN, Steven F. *et al.* Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 7, n. 3, ed. 2, p. 589-596, 4 set. 2018. Disponível em: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(18\)30557-9/fulltext](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(18)30557-9/fulltext)