



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Diretriz para o uso dos imunobiológicos em rinossinusite crônica com pólio nasal (RSCcPN) no Brasil[☆]

Wilma T. Anselmo-Lima ^{id a}, Edwin Tamashiro ^{id a}, Fabrizio R. Romano ^{id a,b}, Marcel M. Miyake ^{id a,c}, Renato Roithmann ^{id d}, Eduardo M. Kosugi ^{id e}, Márcio Nakanishi ^{id f}, Marco A. Fornazieri ^{id g,h}, Thiago F.P. Bezerra ^{id i}, João F. Mello Jr ^{id b}, Marcus M. Lessa ^{id j}, Richard L. Voegels ^{id b}, Otávio B. Piltcher ^{id k}, Eulalia Sakano^l e Fabiana C.P. Valera ^{id a,*}

^a Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina (FM), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brasil

^e Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo, SP, Brasil

^f Universidade de Brasília (UnB), Faculdade de Medicina, Brasília, DF, Brasil

^g Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

^h Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR, Brasil

ⁱ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^j Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, BA, Brasil

^k Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Medicina (Famed), Porto Alegre, RS, Brasil

^l Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 8 de março de 2021; aceito em 9 de março de 2021

DESTAQUES

- Uso dos imunobiológicos é uma opção de tratamento para os pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais refratária ao tratamento convencional.
- A diretriz traz os principais medicamentos disponíveis hoje no Brasil, suas indicações e recomendações atuais de uso.

PALAVRAS-CHAVE

Imunobiológicos;
Anticorpos
monoclonais;
Rinossinusite crônica;
Pólio nasal

Resumo

Introdução: A rinossinusite crônica com pólipos nasais grave não controlada impacta negativamente na qualidade de vida do indivíduo. Para esses casos, novos imunobiológicos têm surgido, para uso em fenótipos específicos da rinossinusite crônica, e mudaram os paradigmas de seu tratamento.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.03.003>

[☆] Como citar este artigo: 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.

* Autor para correspondência.

E-mails: facpvalera@fmrp.usp.br, facpvalera@hcrp.fmrp.usp.br (F.C. Valera).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

2530-0539/© 2021 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Objetivo: Revisar o estado atual das indicações de imunobiológicos em rinossinusite crônica.
Método: A Academia Brasileira de Rinologia reuniu diferentes especialistas para sugerir uma conduta que considerasse suas particularidades e seus aspectos relacionados à realidade nacional.

Resultados: De particular interesse para a tomada de decisão serão a identificação dos subgrupos de pacientes refratários às opções de tratamento pré-existentes e a construção de uma estratégia que realmente melhore a qualidade de vida deles, dentro da melhor relação custo-benefício.

Conclusão: O uso de imunobiológicos é uma opção válida para tratamento em casos mais graves. Essa estratégia deve ser mais bem compreendida e aprimorada no futuro, com mais estudos e maior experiência clínica.

© 2021 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Atualmente, observa-se um aumento expressivo de publicação de artigos sobre o uso dos novos imunobiológicos em fenótipos específicos da rinossinusite crônica (RSC) que mudaram os paradigmas de seu tratamento em casos refratários à terapia convencional.¹ Diante da rápida e crescente oferta desses novos medicamentos, a Academia Brasileira de Rinologia reuniu diferentes especialistas para revisar o estado atual das indicações de imunobiológicos em RSC, consideraram-se suas particularidades e seus aspectos relacionados à realidade nacional. Hoje, os imunobiológicos voltados para o tratamento da rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) atuam exclusivamente na inflamação do tipo 2.

A inflamação do tipo 2, anteriormente chamada de inflamação do tipo T *helper* do tipo 2 (Th2), é orquestrada por mediadores inflamatórios produzidos por células Th2, como as citocinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, tem o eosinófilo como o principal marcador celular, além da presença elevada de IgE local ou circulante. Com a posterior identificação da participação de outras células não Th2 capazes de produzir o mesmo perfil de citocinas, como as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2), a inflamação passou a ser denominada como do tipo 2.

Um aspecto essencial foi o reconhecimento de que a RSC engloba uma gama de situações com bases fisiopatológicas distintas, embora tenham características clínicas comuns. Consequentemente, formas específicas de RSC apresentam prognóstico e respostas distintos a um determinado tratamento. Um estudo multicêntrico recente revelou que 35% dos pacientes com RSCcPN apresentaram recorrência em 6 meses.² Na busca por identificar os fatores potencialmente associados à pioria dos desfechos, a endotipagem, através do uso dos biomarcadores, pode ajudar a observar quais pacientes apresentam inflamação tipo 2 e que responderiam melhor a esses novos tratamentos.^{2,3}

Interleucinas do tipo 2 e seu efeitos nas RSC

A IL-5 é uma citocina que controla a diferenciação e maturação dos eosinófilos na medula óssea, bem como induz

a ativação e aumenta a sobrevivência deles no tecido, reduz o grau de apoptose.³⁻⁵ 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.³⁻⁵ A IL-13 é quimiotática para eosinófilos, induz linfócitos B a produzirem IgE e ativa mastócitos e basófilos. Além disso, induz a secreção de muco, hiperplasia de células caliciformes e produção de colágeno.³⁻⁵ 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, ativa 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, desempenham um papel no aparecimento e/ou manutenção da inflamação tipo 2 na RSCcPN.^{2,5}

Imunobiológicos

Diversos produtos imunobiológicos têm sido estudados para uso em doenças respiratórias, como anti-IgE (omalizumabe), anti-IL-5 (mepolizumabe, reslizumabe, benralizumabe), anti-IL-4 e anti-IL-13 (dupilumabe), dentre outros.

Anti-IgE (omalizumabe)

Omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE inicialmente aprovado em 2003 pela FDA para o tratamento de asma alérgica moderada-persistente, não controlada com corticosteroides inalatórios, é o primeiro imunobiológico usado para doenças inflamatórias do tipo 2.⁶⁻⁹ Atualmente, a sua indicação também ocorre para pacientes com urticária crônica e, muito recentemente, para o paciente com RSCcPN.¹⁰ Para asma, estudos demonstraram melhoria no controle da doença, redução no número de exacerbações e da necessidade de corticosteroide oral e do uso de medicações de resgate.^{7,10-12} Após a administração subcutânea, omalizumabe é lentamente absorvido, atinge o pico das concentrações séricas após uma média de 7 a 8 dias, com meia-vida terminal de 26 dias.^{13,14}

Revisão do uso em RSC

Dadas as altas concentrações de IgE na mucosa no tecido do pólipó nasal e sua relevância para a gravidade da doença e comorbidade, a sua inibição pode ter impacto em pacientes com RSCcPN.¹⁵

Em um estudo de fase II randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com RSCcPN e asma associada, Gevaert et al. selecionaram pacientes para receber 4 a 8 doses subcutâneas de omalizumabe (n=16) ou placebo (n=8) por 16 semanas.¹⁶ Houve redução significativa nas pontuações do escore endoscópico de pólipó nasal e no escore tomográfico de Lund-MacKay no grupo omalizumabe em comparação com o grupo placebo. Além disso, o omalizumabe teve um efeito benéfico significativamente maior sobre os sintomas nasossinusais, inclusive congestão nasal, rinorreia anterior e perda do olfato, bem como sintomas das vias aéreas inferiores, inclusive sibilância e dispneia. Por fim, o omalizumabe também foi associado a melhores escores de qualidade de vida em pacientes com RSCcPN e asma.^{8,10,16}

Pinto et al., em outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em RSCcPN refratária, randomizaram pacientes para receber omalizumabe ou placebo por 6 meses.¹⁷ O tratamento com omalizumabe foi associado a uma melhoria significativa na qualidade de vida (SNOT-20) em vários intervalos de tempo, inclusive 3, 5 e 6 meses de acompanhamento em comparação com a linha de base, ao passo que não houve mudanças significantes no grupo de controle.^{8,17}

Rivero e Liang, em uma revisão sistemática que incluiu estudos de terapia anti-IgE, não encontraram redução estatisticamente significativa no escore de pólipó nasal em comparação com o grupo placebo, embora tivesse uma tendência de melhoria.¹⁸ No entanto, a análise *post hoc*, os autores observaram que os pacientes que tinham asma grave concomitante apresentaram redução estatisticamente significativa no escore de pólipó nasal. Concluíram que a terapia anti-IgE reduz a pontuação no escore dos pólipos nasais em pacientes com asma grave associada.¹⁸

Em outra revisão sistemática, Tsetsos et al.¹⁹ compararam os resultados dos ensaios clínicos randomizados conduzidos por Gevaert et al.¹⁶ e por Pinto et al.¹⁷ no estudo da eficácia do omalizumabe em pacientes com RSCcPN e asma associada. A melhoria clínica foi medida em ambos os ensaios clínicos por meio do escore total de pólipó nasal, opacificação sinusal à tomografia computadorizada de seios paranasais, medidas de qualidade de vida e pico do fluxo de ar nasal, fluxo inspiratório nasal e olfato (UPSIT).^{10,19} Enquanto o ensaio clínico conduzido por Pinto et al. não encontrou alterações estatisticamente significantes em qualquer das categorias citadas, o estudo conduzido por Gevaert et al. encontrou melhoria significativa em todas as medições, exceto para fluxo de ar nasal e olfato. Deve-se ressaltar também que o estudo feito por Gevaert et al. teve como limitações a inclusão de um número limitado de participantes (n=24), a inflamação eosinofílica basal mais elevada nos indivíduos tratados com placebo (apesar da randomização) e a elevada taxa de abandono no grupo placebo (50%). Pinto et al. também ressaltaram a limitação em relação ao número de participantes inscritos no seu estudo, destacaram a necessidade de um ensaio com maior número de pacientes. Duas outras revisões sistemáticas também

apontaram a necessidade de avaliação adicional da eficácia da terapia anti-IgE nesses pacientes.^{20,21}

Gevaert et al., mais recentemente, publicaram os resultados dos estudos de Fase III POLYP 1 e 2.²² Demonstraram que os doentes tratados com omalizumabe e mometasona intranasal obtiveram melhorias estatisticamente significantes no escore de pólipó nasal e na pontuação diária de congestão nasal em comparação com a terapia padrão (placebo e mometasona intranasal). Essa diferença nos parâmetros foi observada desde a primeira avaliação na quarta semana, até a 24ª. Entre os objetivos secundários, foram observadas melhorias no escore de qualidade de vida nasossinusal (*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 na queixa específica de olfato. Além disso, foram observadas reduções na rinorreia posterior e rinorreia anterior. Nos estudos, omalizumabe foi geralmente bem tolerado e o seu perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores.²²

Omalizumabe demonstrou ser clinicamente benéfico também em pacientes com asma moderada a grave e rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) associada.²³ Mostafa et al.¹³ compararam uma única injeção pós-operatória de omalizumabe (na dose de 150 mg; n=10) com spray de corticosteroides intranasais (budesonida ou furoato de mometasona, 100 µg duas vezes ao dia, n=10) por 6 meses em pacientes com RSFA, os pacientes foram avaliados em um intervalo de 4 semanas por 6 meses. Ambos os tratamentos foram eficazes no fim de 24 semanas de acompanhamento, mas o grupo omalizumabe mostrou uma resposta endoscópica e clínica mais significativa, principalmente nos sintomas alérgicos como espirros, prurido e secreção nasal. Não houve efeitos colaterais significativos em qualquer dos grupos.²

A diferenciação frequentemente proposta de pacientes com pólipó 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. Cabe mencionar que o omalizumabe funcionou pelo menos tão bem em indivíduos não alérgicos em comparação com indivíduos alérgicos. Sabe-se que o omalizumabe diminui os anticorpos IgE livres, mas ainda não está claro qual biomarcador é importante para o seu efeito clínico em pólipos nasais. Nenhum biomarcador atualmente usado, como eosinófilos sanguíneos ou IgE sérica total, demonstrou ajudar na seleção ou predição de respostas a imunobiológicos.²⁴ No estudo de Gevaert et al., a melhoria nos escores de pólipos nasais totais, de opacificação dos seios paranasais e de sintomas nasais, inclusive o olfato, ocorreu tanto em indivíduos alérgicos como não alérgicos.¹⁶ Além disso, omalizumabe melhorou significativamente os sintomas de asma e a qualidade de vida, independentemente da presença de alergia.²⁵ Observações recentes que demonstram a eficácia em pacientes com asma não alérgica apoiam esses achados.²

De acordo com as agências regulatórias da Europa (EMA – *European Medicines Agency*), dos Estados Unidos (FDA – *Food and Drug Administration*) e do Brasil (Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária), o omalizumabe é indicado para tratamento de asma alérgica persistente moderada a grave não controlada com corticosteroides inalatórios em adultos e crianças (acima de 6 anos), como terapia adicio-

nal em pacientes adultos e pediátricos (acima de 12 anos) com urticária crônica espontânea refratária ao tratamento com anti-histamínicos H₁¹¹ e em pacientes adultos (acima de 18 anos) com RSCcPN e refratários ao tratamento convencional, como terapia complementar aos corticosteroides intranasais.¹¹

Omalizumabe é administrado por injeção subcutânea a cada 2 a 4 semanas, com dosagem baseada pelo nível sérico basal de IgE (UI/mL), medido antes do início do tratamento, e pelo peso corpóreo (kg).¹⁰

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 tardio. Ensaios clínicos mostraram benefícios em relação ao placebo após 4 semanas de terapia, embora os efeitos máximos possam demorar mais tempo.⁹ Assim, 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 a orientação médica.⁹

Omalizumabe foi geralmente bem tolerado em adolescentes e adultos com asma alérgica em ensaios clínicos.⁹ Deve ser administrado em clínica, devido a um risco de 0,2% de anafilaxia.¹⁰

Anteriormente, havia preocupações de que omalizumabe fosse associado a malignidade; entretanto, esse risco foi descartado após estudo de coorte prospectivo EXCELS.²⁶ Em 2014, a FDA adicionou riscos cardiovasculares ao rótulo do omalizumabe. Os eventos adversos mais comuns foram infecção do trato respiratório superior e reação no local da injeção, dor de cabeça, embora a incidência desses eventos tenha sido semelhante à do placebo.^{9,10} As reações locais mais comuns incluem hematomas, vermelhidão, calor e coceira, na maioria das vezes dentro de uma hora após a administração da medicação, e sua frequência geralmente diminui com o uso continuado do medicamento.⁹ 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.¹⁸ Por último, a infecção oportunista com herpes zoster e infecções helmínticas são riscos teóricos e o monitoramento dessas infecções deve ser feito a critério médico.¹⁸

Anti-IL-5 (mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe)

IL-5 é uma citocina que exerce um papel fundamental na ativação, diferenciação, quimiotaxia e sobrevivência dos eosinófilos.^{27,28} Em conjunto com as citocinas IL-4 e IL-13, é um típico marcador de resposta inflamatória do tipo 2 e encontra-se aumentado em grande parte dos pacientes com RSCcPN. Entretanto, em algumas populações como a chinesa, seus níveis não se encontram elevados como nas populações brancas.²⁹

Mepolizumabe e reslizumabe são anticorpos monoclonais antagonistas da IL-5. Eles se ligam à IL-5 e inibem sua sinalização, consequentemente reduzem a produção, maturação e sobrevivência de eosinófilos.^{30,31} O mepolizumabe inibe a bioatividade da IL-5 com potência nanomolar ao bloquear a ligação da IL-5 à cadeia alfa do complexo

receptor dessa citocina expressa na superfície celular do eosinófilo, de maneira a inibir a sinalização da IL-5 e reduzir a produção e a sobrevivência dos eosinófilos.³² Reslizumabe liga-se especificamente à IL-5 e interfere com a ligação da IL-5 ao seu receptor de superfície das células.³³

Já benralizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao receptor de IL-5. Ele se liga à subunidade alfa do receptor da interleucina-5 humano (IL-5R α) com alta afinidade 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 aos receptores Fc γ RIII das células imunológicas efectoras como as células natural killer levando à apoptose dos eosinófilos e basófilos, através do aumento da citotoxicidade celular.³⁴

Revisão do uso em RSC

Até o presente momento, existem poucos ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliem esses imunobiológicos no tratamento de pacientes com RSC. Há dois ECR com benralizumabe, um deles em execução,³⁵ três com mepolizumabe (um ainda em andamento)³⁶ e um com reslizumabe, além de duas revisões sistemáticas sobre o uso desses imunobiológicos para tratamento da RSCcPN.³⁷ Todos eles demonstram que os diferentes imunobiológicos anti-IL-5 promovem melhoria 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 RSCcPN.

Gevaert et al.³⁷ foram os primeiros a investigar a terapia anti IL-5 para RSCcPN. Nesse estudo, a melhoria no escore da RSCcPN foi de aproximadamente 50% nos grupos tratados com reslizumabe. Os autores correlacionaram melhores resultados com presença pré-tratamento de níveis mais elevados de IL-5 nasal. Esse mesmo estudo mostrou uma eosinofilia rebote após término dos tratamentos em tempos variáveis conforme a dose administrada.

Por outro lado, estudos com mepolizumabe não mostraram efeito rebote na contagem de eosinófilos séricos após interrupção da terapia anti-IL-5. Embora a terapia com mepolizumabe também mostre globalmente benefícios em relação aos escores de tamanho de pólipo e extensão tomográfica, os percentuais de melhoria também não ultrapassaram 60% dos pacientes tratados.²⁹

Bachert et al.,³⁸ no maior ECR disponível até o momento, investigaram se através da terapia anti-IL5 haveria redução da necessidade de tratamentos cirúrgicos. Essa resposta se torna ainda mais relevante diante dos custos envolvidos com os tratamentos cirúrgicos e com os próprios imunobiológicos. Os autores identificaram redução significativa no grupo tratado com mepolizumabe em relação ao grupo placebo em termos de indicação cirúrgica baseada em critérios clínicos pré-estabelecidos: uma redução de necessidade cirúrgica de 30% em relação a 10% dos pacientes no braço placebo em um período de 9 semanas de avaliação. No entanto, a duração dos benefícios conferidos por essa forma de tratamento ainda precisa ser avaliada.

Alguns estudos estão em andamento^{35,36} e mais dados estarão disponíveis em breve,³⁹ como por exemplo para o

benralizumabe com número expressivo de pacientes com RSCcPN grave por período de 56 semanas e mepolizumabe por 52 semanas. Esses estudos poderão colaborar na definição do real papel e indicação desses imunobiológicos no tratamento da RSCcPN. A literatura disponível, que inclui os ECR descritos e duas revisões sistemáticas,^{40,41} até o momento demonstrou que o bloqueio da resposta inflamatória relacionada ao IL-5 se comprova claramente na diminuição da eosinofilia sistêmica e nasal. No entanto, estudos que envolvam RSC eosinofílica precisam ainda ser feitos para predizer quais subgrupos de pacientes apresentarão melhores respostas, a fim de minimizar o desperdício de recursos e maximizar os efeitos da terapia anti-IL-5 e definir o real papel desses imunobiológicos na RSC.

Mepolizumabe está indicado no tratamento de pacientes a partir de 12 anos com asma grave, de fenótipo eosinofílico.³⁰ Também é indicado para o tratamento da GEPA recidivante ou refratária.³² Benralizumabe está indicado no tratamento de pacientes a partir de 12 anos com asma grave, de fenótipo eosinofílico.³⁵ Reslizumabe está indicado para o tratamento de manutenção de asma grave associado à outras medicações, em pacientes acima de 18 anos.³⁵

Mepolizumabe é usado em forma de injeção subcutânea. Para asma, a dosagem recomendada é de 100 mg a cada 4 semanas. Em crianças de 6 a 11 anos devem ser administrados 40 mg a cada 4 semanas.³⁷ Para GEPA, a dosagem é de 300 mg a cada 4 semanas.³²

Reslizumabe é usado em forma de infusão intravenosa a cada 4 semanas, na dosagem de 3 mg/kg.³¹

Benralizumabe é administrado por via subcutânea na dosagem de 30 mg a cada 4 semanas nas três primeiras doses e em seguida a cada 8 semanas.³³

A segurança e a tolerância dos anti-IL-5 já estão estabelecidas.^{37–39} Os anti-IL-5 foram seguros e bem tolerados, tiveram como efeitos colaterais mais comuns cefaleia, reação no local da injeção, dor nas costas e fadiga.³⁷ Em estudo com mepolizumabe na RSCcPN grave, os efeitos colaterais mais observados foram: faringite, aumento da creatino fosfoquinase sérica e mialgias.^{28,38} Já o reslizumabe foi considerada seguro e bem tolerado em pacientes com RSCcPN.³³ Os efeitos colaterais do benralizumabe são cefaleia, faringite e reação no local da injeção.^{40,41}

Uma preocupação relacionada ao uso de anti-IL-5 era a diminuição da defesa do hospedeiro.³⁸ Entretanto, em ensaios clínicos com mepolizumabe e benralizumabe usados durante um ano, a frequência de infecções do trato respiratório superior foi menor do que a do grupo placebo.^{40,41} Outra preocupação estava relacionada à associação dos anti-IL-5 com aparecimento de tumores malignos. No entanto, a taxa de incidência de malignidade foi semelhante ao observado no grupo placebo.⁴⁰

Reações sistêmicas com o uso de mepolizumabe e benralizumabe foram reação de hipersensibilidade em 2% e 1%–3% respectivamente. Cefaleia ocorreu com maior frequência durante o uso de mepolizumabe (20% maior comparado ao grupo placebo) e do benralizumabe (7%–9%) se comparado com o grupo placebo (5%–7%).⁴¹

Anti-IL-4/IL-13 (dupilumabe)

O dupilumabe é o primeiro imunobiológico com indicação de uso específico para RSCcPN autorizado pelas principais agências regulatórias internacionais (FDA e EMA em 2019)^{42,43} e no Brasil (Anvisa em 2020).

A IL-4 e a IL-13 são mediadores potentes da inflamação do tipo 2, compartilham o mesmo receptor e as mesmas vias de sinalização, estão envolvidas na síntese de IgE, recrutamento de eosinófilos ao tecido inflamado, secreção de muco e remodelação da via aérea. A IL-4 é um dos principais fatores de diferenciação para a resposta Th2, além de induzir a produção de citocinas e quimiocinas do tipo 2 como a IL-5, IL-9, IL-13, TARC e eotaxina. Adicionalmente, IL-4 e IL-13 são responsáveis pela mudança de isotipo das células B para produção de IgE.¹ Dupilumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humano IgG4 direcionado contra o receptor α da interleucina-4 (IL-4R α). Seu bloqueio inibe a sinalização IL-4/IL-13, promovendo diminuição da resposta imune do tipo 2.⁴⁴

Revisão do uso em RSC

Bachert et al.⁴⁵ publicaram um ensaio clínico duplo-cego placebo controlado que randomizou 60 adultos com RSCcPN em dois grupos. Após quatro semanas de tratamento inicial com mometasona, os pacientes foram randomizados para dupilumabe subcutâneo (dose inicial de 600 mg seguida de 15 doses semanais de 300 mg) ou placebo correspondente por 16 semanas. Os pacientes tratados com dupilumabe tiveram melhora significativa em qualidade de vida, intensidade da rinossinusite, obstrução nasal, olfato, tamanho do pólipo nasal, escores tomográficos e na asma (controle clínico e função pulmonar).

Bachert et al.⁴⁶ publicaram os resultados de dois estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, placebo controlados, que avaliaram o dupilumabe adicionado ao tratamento padrão em adultos com RSCcPN grave. No estudo LIBERTY NP SINUS-24, os pacientes foram randomizados em 1:1 por 24 semanas com dupilumabe 300 mg ou placebo a cada duas semanas. No LIBERTY NP SINUS-52, os pacientes foram randomizados 1:1:1 com: a) 52 semanas com dupilumabe 300 mg a cada duas semanas, b) 24 semanas com dupilumabe 300 mg a cada duas semanas e depois 28 semanas com dupilumabe 300 mg a cada quatro semanas ou; c) 52 semanas com placebo a cada duas semanas. Em ambos os estudos, o dupilumabe melhorou significativamente qualidade de vida, intensidade da rinossinusite, obstrução nasal, olfato, tamanho dos pólipos, endoscopia nasal e função pulmonar. É interessante ressaltar que a melhora do olfato é observada independentemente de o paciente ter sido submetido a cirurgia prévia.¹³ Esses resultados foram respaldados ainda em diversas análises *post hoc* feitas,^{45,47–49} assim como em revisão sistemática recente.⁵⁰

Dupilumabe promoveu também redução nas concentrações de biomarcadores de inflamação eosinofílica: IgE, eotaxina-3, periostina e TARC séricos; IgE, proteína catiônica eosinofílica, eotaxina-2, eotaxina-3, PARC, IL-13, periostina e IL-5 teciduais.⁵¹

Existe efeito benéfico comprovado em RSCcPN associada à DREA^{52,53} e anedótico em rinossinusite fúngica alérgica.⁵⁴ O risco relativo para nova cirurgia após iniciar o uso de dupilumabe reduz em magnitude considerável.^{46,47} Quando associado ao corticosteroide intranasal, reduz os dias de licença médica e melhora a produtividade no trabalho.⁴⁷

O dupilumabe é indicado como tratamento complementar para RSCcPN em adultos que falharam a tratamentos prévios, ou que são intolerantes ou com contra-indicação à corticosteroides orais e/ou cirurgia. Não deve ser usado para tratar pacientes com broncoespasmo agudo ou estado de mal asmático, ou pacientes com infecções helmínticas; essas condições devem ser tratadas previamente ao início do tratamento com dupilumabe.⁵⁵

A dosagem de dupilumabe para RSCcPN, administrada por via subcutânea, é de 300 mg, que geralmente é administrada pela primeira vez no consultório e, posteriormente, a cada 2 semanas, em sua residência. Pode ser autoadministrado pelo paciente, administrado por um profissional de saúde ou por um cuidador. Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, deve-se administrá-la o mais brevemente possível. Após isso, deve-se voltar ao regime posológico regularmente estabelecido.⁵⁵

Ao contrário do observado em pacientes com dermatite atópica, pacientes com asma ou RSCcPN não apresentaram conjuntivite como evento adverso.⁵⁶ Os eventos adversos (mais frequentes do que o placebo) mais comuns foram: nasofaringite, agravamento dos pólipos nasais e asma, cefaleia, epistaxe e eritema no local da injeção.⁵⁵

Esse medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou lactantes sem orientação médica. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos, menores de 18 anos, não foram estabelecidas.⁵⁶

Futuros imunobiológicos para rinossinusites crônicas eosinofílicas

Enquanto os atuais imunobiológicos disponíveis comercialmente concentram-se na resposta imune adaptativa do tipo 2 (principalmente nas citocinas IL-5, IL-4 e IL-13, além da IgE), novos potenciais imunobiológicos têm sido desenvolvidos, com foco na resposta imune inata.

Entre as citocinas de imunidade inata potenciais como alvos terapêuticos, duas se destacam em literatura: IL-33 e TSLP. Ambas são produzidas no epitélio e têm capacidade mais abrangente de induzir resposta eosinofílica.

Dos novos imunobiológicos anti IL-33 (etokimabe)^{57,58} e anti-TSLP (tezepelumabe),⁵⁹⁻⁶³ apenas o etokimabe tem estudo em andamento para RSCcPN (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03614923).

Imunobiológicos para RSC secundárias

GEPA (síndrome de Churg-Strauss)

Os imunobiológicos mais estudados para a GEPA, também conhecida como síndrome de Churg-Strauss, são os medicamentos que atuam na IL-5, seja diretamente (mepolizumabe) ou através do seu receptor (benralizumabe).⁶⁴⁻⁶⁷ Cabe aqui mencionar que, até o momento, o mepolizumabe

é o único que tem aprovação das agências regulatórias (FDA, EMA e Anvisa) para o tratamento da GEPA.

O mepolizumabe foi avaliado em dois estudos clínicos fase 3 duplo-cego, randomizados e multicêntricos. Wechsler et al.⁶⁴ avaliaram 136 pacientes com GEPA refratária e em uso de corticoide sistêmico havia no mínimo 4 semanas, avaliaram o efeito de mepolizumabe na dose 300 mg subcutânea a cada 4 semanas por 52 semanas. Neste estudo, os participantes em uso de mepolizumabe apresentaram chance 16,74 vezes maior de remissão da doença no fim do estudo e chance 0,32 vezes menor de apresentar recorrências durante o período total de avaliação, ambos significantes. Além disso, pacientes em uso de mepolizumabe usaram menor dose de prednisona ou prednisolona em média (*odds ratio*: 0,20; $p < 0,001$). De forma interessante, os pacientes com mais de 150 eosinófilos por mm^3 no sangue periférico tiveram resposta 26,10 vezes mais robusta do que os pacientes com menos de 150 eosinófilos/ mm^3 .

Em outro estudo multicêntrico duplo-cego randomizado de fase 3, Steinfeld et al.⁶⁵ avaliaram 136 pacientes, na mesma dose e frequência do estudo anterior. Eles observaram que 78% dos pacientes em uso de mepolizumabe e 32% do grupo placebo apresentaram o benefício clínico, quando considerado critério: *escore BVAS – Birmingham vasculitis activity score* de 0 e uso de corticoide na dose menor de 4 mg/dia OU redução da dose do corticoide em mais de 50% OU ausência de recidiva dos sintomas). Com critérios menos rígidos (*escore BVAS – de 0 e uso de corticoide em menos de 7,5 mg/dia OU redução da dose do corticoide em mais de 50% OU ausência de recidiva dos sintomas*), o benefício clínico foi atingido por 87% do grupo mepolizumabe e 53% do grupo placebo durante o estudo.

Em estudo de dados de vida real em pacientes com GEPA e dependentes do uso de corticoide sistêmico, em que pacientes foram tratados com mepolizumabe (100 ou 300 mg a cada 4 semanas) ou omalizumabe, Canzian et al.⁶⁶ observaram que o mepolizumabe, em qualquer uma das doses prescritas, foi melhor do que o omalizumabe na redução do uso de corticoide para resgate do controle dos sintomas, na remissão após 12 meses de uso (78% vs. 15%) e nas falhas terapêuticas (8% vs. 48%). Os autores referiram ainda que a taxa de remissão foi semelhante nas diferentes doses de mepolizumabe. No entanto, 2 pacientes apresentaram sintomas persistentes na dose de 100 mg e se beneficiaram com o aumento da dose para 300 mg.

Benralizumabe também tem sido estudado em pacientes com GEPA, mas somente um estudo clínico aberto, com apenas 10 pacientes, foi publicado até o momento. Nesse artigo, Guntur et al.⁶⁷ demonstraram que o uso concomitante de 30 mg de benralizumabe foi capaz de reduzir significativamente a dose de corticoide sistêmico. Estudos duplo-cego e randomizados, com um número maior de pacientes, têm sido feitos para confirmar a capacidade de benralizumabe no controle dos sintomas respiratórios da GEPA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04157348, NCT03010436), assim como o uso de reslizumabe (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02947945).

Em geral, esses medicamentos podem levar a eventos adversos leves a moderados, são os mais comuns: cefaleia, reação local, dor nas costas, fadiga, rinorreia e congestão nasal. Eventos adversos mais graves são raros, a anafilaxia é o mais relatado.^{65,67}

GPA (granulomatose com poliangite)

O rituximabe (anticorpo anti-CD20) é o imunobiológico mais usado para os casos de pacientes com granulomatose com poliangite (GPA), anteriormente denominada granulomatose de Wegener.⁶⁸

No principal estudo clínico multicêntrico duplo-cego e randomizado, Unizony et al.⁶⁸ avaliaram 197 pacientes, 148 com GPA, 48 com poliangite microscópica (PAM) e um paciente não definido, que foram divididos em dois grupos: rituximabe 375 mg/m² endovenoso por semana durante 4 semanas, ou tratamento comparativo (com ciclofosfamida e azatioprina). Pacientes em uso de rituximabe tiveram chance 2,11 maior de entrar em remissão clínica. A diferença em resposta foi ainda maior no grupo refratário ao tratamento, com *odds ratio* de 3,57 aos 6 meses; 4,32 aos 12 meses e 3,06 aos 18 meses.

Charles et al.⁶⁹ avaliaram 68 pacientes com GPA e outros 29 com PAM em longo prazo com um estudo clínico multicêntrico duplo-cego e randomizado. Todos os pacientes receberam rituximabe durante as primeiras 28 semanas e tiveram controle da doença nesse momento. Em sequência, os pacientes foram randomizados para rituximabe 500 mg a cada 6 meses, por mais 18 meses, ou placebo. A sobrevida livre de doença após 28 semanas do segundo ciclo foi de 96% no grupo rituximabe, *versus* 74% no grupo placebo (*hazard ratio* 7,5; *p* < 0,01), mostrou um potencial uso desse medicamento em longo prazo para controle da GPA.

Puéchal et al.⁷⁰ usaram rituximabe para indução de controle da GPA em estudo de coorte que envolveu 114 pacientes (65% com doença recorrente, 22% com doença de difícil controle e 13% com doença inicial). Todos os pacientes receberam rituximabe na indução; em 90 deles, doses de manutenção foram necessárias para controle dos sintomas (500 mg a cada 6 meses, até dose acumulada de 2 g). Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 3,6 anos. A sobrevida livre de doença foi de 85% após 2 anos de seguimento. As infecções graves ocorreram em 4,9% dos pacientes/ano e eventos adversos mais importantes ocorreram em 8,1%. A análise multivariada mostrou que a persistência dos sintomas, a presença de estenose subglótica, sintomas otorrinolaringológicos e presença de lesões de pele foram todos associados à menor chance de remissão.

Apesar dos estudos apresentados acima, dois estudos de revisão sistemática mencionam haver ainda baixo nível de evidência sobre o benefício do uso de rituximabe para o tratamento da GPA.^{71,72} Um cuidado adicional é o risco para eventos adversos, inclusive infecções graves, que são mais frequentes com esse imunobiológico do que com os citados anteriormente.

Olfato e imunobiológicos

Entre os efeitos mais promissores dos imunobiológicos nos pacientes com RSCcPN está a melhoria do olfato. Através de testes objetivos e validados, estudos têm observado melhoria clinicamente significativa em pacientes com anosmia, para hiposmia leve ou até mesmo normosmia, após o tratamento com imunobiológicos.

Por isso, importante critério estabelecido pelos principais *guidelines* para a indicação do tratamento da RSCcPN com

Tabela 1 Critérios clínicos e laboratoriais sugestivos de RSC com inflamação do tipo 2 (RSCcPNe)

Ao menos 3 dos critérios clínicos abaixo:

História clínica: Idade de início dos sintomas entre 30–50 anos

Melhoria importante do olfato com corticosteroide oral

Asma de início na idade adulta

Presença de intolerância pela aspirina ou AINH

Presença de pólipos nasais bilaterais e de muco nasal espesso (mucina alérgica/eosinofílica), confirmados preferencialmente por endoscopia nasal

E

Ao menos um biomarcador abaixo:

Eosinofilia tecidual ≥ 10 células/campo de grande aumento

Eosinofilia sérica ≥ 250 células/mL

IgE sérico total ≥ 100 UI/mL

Tabela 2 Critérios para rinossinusite crônica grave, não controlada

Presença OBRIGATORIA do critério:

Persistência de sintomas após tratamento clínico e cirúrgico aprimorados

Associada à presença de ao menos 3 critérios clínicos abaixo:

Congestão nasal moderada a grave aferida por escala visual analógica (EVA) ≥ 5

Hiposmia grave ou anosmia aferida pelos testes validados no Brasil

SNOT-22 > 35

Asma não controlada

Pelo menos 2 cursos de corticosteroide oral em um ano

Pelo menos uma cirurgia endoscópica nasal prévia

E mais um dos dois critérios:

Presença de pólipos nasais ocupando além dos meatos médios bilateralmente, confirmados preferencialmente por endoscopia nasal

Tomografia computadorizada com velamento significativo – escore de Lund Mackay mínimo de 10

imunobiológicos.^{1,73} É importante ressaltar que o diagnóstico de anosmia deve ser feito por um teste psicofísico validado, e não apenas através de questionários que avaliem a percepção de perda olfatória do paciente. Para que o paciente preencha o critério de perda de olfato para a indicação dos imunobiológicos, é necessário que seja classificado como hiposmia grave ou anosmia, independentemente do teste usado. Quadros de hiposmia leve a moderada na RSCcPN tendem a boa resolatividade com o uso de corticoterapia tópica e sistêmica.⁷⁴

Critérios para indicação de imunobiológicos em RSCcPN

A indicação dos imunobiológicos nos pacientes com RSCcPN precisa atender a dois critérios: ter inflamação do tipo 2 (*tabela 1*) e ter doença grave e não controlada (*tabela 2*).

Tabela 3 Avaliação de resposta ao tratamento inicial (4–6 meses) com os imunobiológicos**Ao menos 2 critérios:**

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

Avaliação da resposta clínica a um agente imunobiológico

Quando um imunobiológico 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 4 a 6 meses (tabela 3). Esse prazo é considerado mais do que adequado para se observar a resposta clínica ao medicamento prescrito. A depender do imunobiológico e da medida de desfecho usadas, pode-se esperar ausência de resposta em 25% a 50% dos casos.

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

Se o controle da doença não for aceitável para o paciente, o uso associado de corticosteroide oral por um curto período durante o tratamento com imunobiológico pode ajudar a aprimorar o controle dos sintomas. Outra opção é o procedimento cirúrgico, que pode ser considerado para reduzir o tecido polipoide e a carga da doença, para que o imunobiológico possa ser mais efetivo. Em ambos os casos, a continuidade do uso do imunobiológico está justificada. Caso o paciente persista com sintomas após as estratégias acima, ele é considerado como não respondedor e a opção seria a troca do imunobiológico ou nova cirurgia.

Considerações sobre os imunobiológicos no Brasil

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

Comentários finais

A RSCcPN grave não controlada, associada às comorbidades (asma, DREA, dermatite grave), impacta negativamente na qualidade de vida relacionada à saúde. Embora haja uma

necessidade significativa de tratamento não atendida em pacientes com RSCcPN grave e não controlada, a justificativa farmacoeconômica para o uso de produtos imunobiológicos encontra-se em desenvolvimento. De particular interesse para a tomada de decisão será a identificação desses subgrupos de pacientes refratários às opções de tratamento existentes e a construção de uma estratégia que realmente funcione e melhore a qualidade de vida deles.

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

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. 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.
2. 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;127:550–5.
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 1_suppl:S1–21.
4. 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;15:35–50.
5. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:326–32.
6. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjerrmer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74:2312–9.
7. Casale TB. Biologics and biomarkers for asthma, urticaria, and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1411–21.
8. 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.
9. Bang LM, Plosker GL. Omalizumab - A Review of its Use in the Management of Allergic Asthma. *Treat Respir Med*. 2004;3:183–99.
10. 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.
11. Xolair® (omalizumabe). VPS12 = Xolair_Bula_Profissional aprovada pela ANVISA em 11/01/2021. <https://portal.novartis.com.br/upload/imgconteudos/1815.pdf>.
12. 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.
13. 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.
14. Lowe PJ, Tannenbaum S, Gautler 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.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. Rivero A, Jonathan L. 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.
19. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. *Rhinol*. 2018;56:11–21.
20. 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.
21. Santos TS, Gonçalves P, Carvalho C. Effectiveness of Omalizumab in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Syst Rev*. 2014;3:473–9.
22. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: two randomized phase III trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:595–605.
23. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Omalizumab therapy for refractory allergic fungal rhinosinusitis patients with moderate or severe asthma. *Am J Otolaryngol*. 2015;36:672–7.
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. 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.
27. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood*. 1992;79:3101–9.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Nucala (mepolizumab) for injection [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; November 2015.
32. Fda.gov [Internet]. Nucala (mepolizumab) Label FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lbl.pdf. Published 2017.
33. Fda.gov [Internet]. Cinquair (reslizumab) Label FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761033Lbl.pdf. Published 2017.
34. Fda.gov (Internet). Fasenra (benralizumab) <https://www.astrazeneca.com/media-centre/pressreleases/2017/fasenra-benralizumab-receives-us-fdaapproval-for-severe-uncontrolled-eosinophilic-asthma14112017.html>. Published 2017.
35. Efficacy and Safety Study of Benralizumab for Patients With Severe Nasal Polyposis (OSTRO) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03401229>).
36. Effect of Mepolizumab in Severe Bilateral Nasal Polyps <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03085797>.
37. 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.
38. Bachert C, Souza 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.
39. 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.
40. 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.
41. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:2115–27.
42. United States Food and Drug Administration. Dupixent Prescribing Information (approved March 28, 2017). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761055s014Lbl.pdf. Published 2019. Accessed November 30, 2020.
43. European Medicines Agency. Dupixent. Extension of indication variation assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0017-epar-assessment-report-variation.en.pdf>. Published 2019. Accessed November 30, 2020.
44. Sastre J, Dávila I, Dupilumab: A new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28:139–50.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Chong LY, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2:CD013513.
51. Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell LO, 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.
52. 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.
53. Mustafa SS, Vadmalai 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.* 2020.
 54. Lo RM, Liu AY, Valdez TA, Gernez Y. Dupilumab use in recalcitrant allergic fungal rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125:617–9.
 55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas Anvisa Medicamentos Dupixent. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351189487201920/?substancia=26064>. Published 2019.
 56. 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.
 57. Chinthrajah S, Cao S, Liu C, Lyu SC, Sindher SB, Long A, et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight.* 2019;4:e131347.
 58. Chen YL, Gutowska-Owsiak D, Hardman CS, Westmoreland M, MacKenzie T, Cifuentes L, et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2019;11:eaax2945.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Emson C, Diver S, Chachi L, Megally A, Small C, Downie J, et al. CASCADE: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of tezepelumab on airway inflammation in patients with uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020;21:265.
 62. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skärby T, Piechowiak T, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res.* 2020;21:264.
 63. Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice G. DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res.* 2020;21:279.
 64. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1921–32.
 65. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, Mallett S, Yancey SW, Akuthota P, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:2170–7.
 66. Canzian A, Venhoff N, Urban ML, Sartorelli S, Ruppert AM, Groh M, et al. Use of Biologics to Treat Relapsing and/or Refractory Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: data from a European Collaborative Study. *Arthritis Rheumatol.* 2020.
 67. Guntur VP, Manka L, Denson JL, Dunn RM, Dollin YT, Gill M, et al. Benralizumab as a steroid-sparing treatment option in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;S2213–2198(20):31104–11.
 68. 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.
 69. 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.
 70. Puéchal X, Iudici M, Calich AL, Vivot A, Terrier B, Régent A, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy of granulomatosis with polyangiitis: a single-centre cohort study on 114 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58:401–9.
 71. 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): Can Agency Drugs Technol Health. 2017, 29470031.
 72. Bala MM, Malecka-Massalska TJ, Koperny M, Zajac JF, Jarczowski JD, Szczeklik W. Anti-cytokine targeted therapies for ANCA-associated vasculitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9:CD008333.
 73. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFOREA Expert Board Meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:29–36.
 74. Banglawala SM, Oyer SL, Lohia S, Psaltis AJ, Soler ZM, Schlosser RJ. Olfactory outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis after medical treatments: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:986–94.