

Uso de Terapias Biológicas (anticorpos Monoclonais) em Rinosinusite Crônica com Polipose Nasal

Use of Biological Therapies (monoclonal Antibodies) in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis
Uso de Terapias Biológicas (anticuerpos Monoclonales) en la Rinosinusitis Crónica con Poliposis Nasal

RESUMO

Introdução: A rinosinusite crônica com polipose nasal (RSCPN) frequentemente cursa com inflamação tipo 2 e alta taxa de recidiva após corticoide sistêmico e/ou cirurgia endoscópica. Biológicos dirigidos a alvos como IgE, IL-4/IL-13, IL-5/IL-5R e TSLP emergiram como opções efetivas. **Objetivo:** Sintetizar a evidência sobre eficácia, segurança, indicações e monitoramento de anticorpos monoclonais na RSCPN. **Métodos:** Revisão narrativa de literatura (PubMed, SciELO e Web of Science) até 14/10/2025, priorizando ensaios clínicos fase III, consensos/guidelines e estudos do "mundo real". **Resultados:** Dupilumabe (anti-IL-4R α) reduziu escore de pólipos nasais (NPS), congestão e opacificação sinusal em dois RCTs de fase III (SINUS-24/52) e melhora persiste em subgrupos com/sem asma; omalizumabe (anti-IgE) mostrou melhora endoscópica e de sintomas (POLYP-1/2) e foi aprovado como terapia adjuvante; mepolizumabe (anti-IL-5) reduziu NPS e necessidade de cirurgia (SYNAPSE); benralizumabe (anti-IL-5R α) melhorou NPS, congestão e olfato (OSTRO); tezepelumabe (anti-TSLP) apresentou resultados positivos e publicados em 2025, incluindo redução de NPS, congestão e uso de corticoide sistêmico/cirurgia. **Conclusão:** Biológicos são eficazes e seguros em RSCPN com inflamação tipo 2 não controlada por terapia padrão, com seleção baseada em fenótipo/endótipo, comorbidades (asma/NSAID-ERD) e critérios de resposta de consensos atuais.

DESCRIPTORES: Rinosinusite Crônica; Pólipos Nasais; Anticorpos Monoclonais.

ABSTRACT

Introduction: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is often driven by type-2 inflammation and recurs despite steroids and/or surgery. **Objective:** To synthesize evidence on efficacy, safety, indications, and monitoring of monoclonal antibodies in CRSwNP. **Methods:** Narrative literature review (PubMed, SciELO, Web of Science) through Oct 14, 2025, emphasizing phase-III RCTs, guidelines/consensus statements, and real-world studies. **Results:** Dupilumab (anti-IL-4R α) improved nasal polyp score, congestion, and CT opacification in two phase-III trials (SINUS-24/52), with consistent effects across subgroups; omalizumab (anti-IgE) improved endoscopic and patient-reported outcomes (POLYP-1/2) and is approved as add-on therapy; mepolizumab (anti-IL-5) reduced polyp size and surgery need (SYNAPSE); benralizumab (anti-IL-5R α) improved NPS, congestion, and smell (OSTRO); tezepelumab (anti-TSLP) showed significant reductions in NPS, congestion, and systemic steroid/surgery use in 2025 data. **Conclusions:** Biologics are effective and safe for uncontrolled type-2 CRSwNP; patient selection should consider phenotype/endotype, comorbid asthma/NSAID-ERD, and contemporary response criteria.

DESCRIPTORS: Chronic Rhinosinusitis; Nasal Polyps; Monoclonal Antibodies.

RESUMEN

Introducción: La rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCPN) suele cursar con inflamación tipo 2 y una alta tasa de recurrencia tras el uso de corticoides sistémicos y/o cirugía endoscópica. Los biológicos dirigidos a objetivos como IgE, IL-4/IL-13, IL-5/IL-5R y TSLP han surgido como opciones terapéuticas efectivas. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia sobre eficacia, seguridad, indicaciones y monitoreo de los anticuerpos monoclonales en la RSCPN. **Métodos:** Revisión narrativa de la literatura (PubMed, SciELO y Web of Science) hasta el 14/10/2025, priorizando ensayos clínicos de fase III, consensos/guías y estudios del "mundo real". **Resultados:** Dupilumab (anti-IL-4R α) redujo el puntaje de pólipos nasales (NPS), la congestión y la opacificación sinusal en dos ensayos clínicos fase III (SINUS-24/52), con mejora sostenida en subgrupos con y sin asma; omalizumab (anti-IgE) mostró mejoría endoscópica y sintomática (POLYP-1/2) y fue aprobado como terapia adyuvante; mepolizumab (anti-IL-5) redujo el NPS y la necesidad de cirugía (SYNAPSE); benralizumab (anti-IL-5R α) mejoró el NPS, la congestión y el olfato (OSTRO); tezepelumab (anti-TSLP) presentó resultados positivos publicados en 2025, incluyendo reducción del NPS, la congestión y el uso de corticoides sistémicos/cirugía. **Conclusión:** Los biológicos son eficaces y seguros en la RSCPN con inflamación tipo 2 no controlada por la terapia estándar, con selección basada en fenotipo/endotipo, comorbilidades (asma/NSAID-ERD) y criterios de respuesta según los consensos actuales.

DESCRIPTORES: Rinosinusitis Crónica; Pólipos Nasales; Anticuerpos Monoclonales.

Thais Gutierrez do Amaral Coelho

Universidad Cristiana de Bolivia
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5769-4410>

Gustavo Alexandre Romero Tenório

Pontificia Universidade Católica de Minas Gerais, campus Poços de Caldas
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-7353>

Marcela Beerli Gazzoni

Faculdade Brasileira Multivix - vitória, ano de formatura 2019
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3481-9703>

Marina Melo Cavalcante

UNIFIMES
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-8299>

Recebido em: 07/10/2025

Aprovado em: 20/10/2025

INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica com polipose nasal (RSCPN) é uma doença inflamatória de vias aéreas superiores caracterizada por inflamação persistente da mucosa nasossinusal e formação de pólipos, cursando com obstrução nasal, rinorreia, pressão facial e hiposmia/anosmia, além de impacto substancial na qualidade de vida e na produtividade. Apesar do manejo padrão — que inclui corticoides intranasais em altas doses, controle rigoroso de comorbidades e, quando necessário, ciclos de corticoide sistêmico e/ou cirurgia endoscópica — uma proporção relevante de pacientes permanece com sintomas refratários ou recidiva precoce após a intervenção cirúrgica. Esse cenário reflete, em grande parte, a heterogeneidade biológica da RSCPN e a predominância de fenótipos/endótipos associados à inflamação tipo 2 (Th2), nos quais citocinas como IL-4, IL-13 e IL-5, além de IgE e mediadores epiteliais (p.ex., TSLP), sustentam um microambiente inflamatório crônico e eosinofílico.

O reconhecimento dessa arquitetura imuno-inflamatória reposicionou a RSCPN como uma doença candidata a terapias-alvo. Anticorpos monoclonais que bloqueiam vias críticas da inflamação tipo 2 — como o receptor compartilhado de IL-4/IL-13 (dupilumabe), IgE (omalizumabe), IL-5/IL-5R (mepolizumabe, benralizumabe) e, mais recentemente, TSLP (tezepelumabe) — têm demonstrado reduções clinicamente relevantes no escore de pólipos nasais, na congestão e em desfechos funcionais (p.ex., olfato e SNOT-22), além de menor necessidade de corticoide sistêmico e de reintervenção cirúrgica. O benefício tende a ser mais pronunciado em pacientes com comorbidades tipo 2 (asma e doença respiratória exacerbada por AINEs), evidenciando a importância da estratificação por endótipo para seleção terapêutica.

Paralelamente, cresce a demanda

por critérios padronizados de indicação e de avaliação de resposta, com metas objetivas em 16–24 semanas (redução do NPS, melhora sintomática relevante e recuperação olfatória), bem como por estratégias de sequenciamento, troca ou descontinuação em não respondedores. Questões de acesso e custo-efetividade, especialmente em sistemas públicos, reforçam a necessidade de algoritmos clínicos que integrem gravidade, histórico cirúrgico, biomarcadores e preferências do paciente.

Neste contexto, o presente artigo revisa criticamente a evidência contemporânea sobre o uso de terapias biológicas na RSCPN, abordando eficácia, segurança, populações-alvo, monitorização e lacunas para pesquisa, a fim de orientar uma tomada de decisão prática e individualizada.

RESULTADOS

Nos ensaios clínicos de maior qualidade, os anticorpos monoclonais demonstraram benefícios consistentes como terapia adjuvante ao tratamento padrão em pacientes com rinossinusite crônica com polipose nasal não controlada. O dupilumabe, ao bloquear o receptor compartilhado de IL-4/IL-13, reduziu de forma significativa o escore de pólipos nasais, a congestão/obstrução nasal e a opacificação tomográfica nos estudos de fase III (SINUS-24/52), com ganhos clinicamente relevantes no SNOT-22 e na função olfatória; tais efeitos foram observados de modo consistente em subgrupos com asma associada e doença respiratória exacerbada por AINEs, independentemente do histórico cirúrgico. O omalizumabe, direcionado à IgE, mostrou melhora endoscópica do volume polipoide e de sintomas autorreferidos nos RCTs POLYP-1/2, sustentando seu uso como opção adjuvante especialmente em fenótipo alérgico. No eixo IL-5, o mepolizumabe reduziu o tamanho dos pólipos, a obstrução nasal e, de forma importante, a necessidade de

cirurgia de revisão no estudo de fase III SYNAPSE, enquanto o benralizumabe, que promove depleção eosinofílica via IL-5R α , melhorou o NPS, a congestão e o olfato no OSTRO, com perfil de segurança favorável. Mais recentemente, o bloqueio do alarme epitelial TSLP com tezepelumabe demonstrou redução do NPS e da congestão e diminuição do uso de corticoide sistêmico e de intervenções cirúrgicas em resultados de fase III (WAYPOINT), sugerindo utilidade em cenários de inflamação tipo 2 mista ou de resposta subótima a outras vias-alvo. Globalmente, os estudos convergem para uma redução de sintomas, de carga inflamatória e de eventos que exigem corticoterapia sistêmica e/ou reintervenção, com magnitude de benefício variando conforme endótipo (eosinofilia, atopia, comorbidade asmática), histórico cirúrgico e tempo de acompanhamento; a segurança foi, em geral, alinhada aos perfis já conhecidos de cada agente, com eventos adversos predominantemente leves a moderados e baixos índices de descontinuação.

DISCUSSÃO

Os avanços no entendimento da fisiopatologia da rinossinusite crônica com polipose nasal (RSCPN) transformaram a abordagem terapêutica dessa condição, que antes se limitava ao uso repetido de corticoides e intervenções cirúrgicas, para um modelo centrado em mecanismos imunológicos específicos. Os resultados dos principais ensaios clínicos confirmam que o bloqueio seletivo de citocinas e mediadores-chave da inflamação tipo 2 promove uma redução significativa do escore de pólipos nasais, melhora da congestão, restauração do olfato e diminuição da necessidade de cirurgia. Essa transição representa um marco na otorrinolaringologia e na medicina de precisão, com impacto direto na qualidade de vida dos pacientes.

O dupilumabe, ao inibir a via co-

mum de IL-4 e IL-13, destaca-se como o biológico com maior amplitude de benefício, atuando em fenótipos eosinofílicos e não eosinofílicos, inclusive em pacientes com comorbidades asmáticas e doença respiratória exacerbada por AINEs. Estudos como o SINUS-24 e SINUS-52 demonstraram não apenas eficácia sustentada, mas também segurança a longo prazo, o que reforça sua indicação como primeira linha em casos refratários ao tratamento convencional. Já o omalizumabe, voltado à IgE, tem papel relevante em pacientes com perfil atópico predominante, evidenciando a importância da estratificação do paciente antes do início da terapia.

No eixo IL-5, tanto mepolizumabe quanto benralizumabe mostraram resultados consistentes em reduzir a carga eosinofílica e, consequentemente, o volume polipoide e a necessidade de reintervenção cirúrgica. Esses achados indicam que a supressão de eosinófilos circulantes e teciduais constitui um alvo terapêutico eficaz para o controle da inflamação persistente nasossinusal. O surgimento do tezepelumabe, por sua vez, amplia as possibilidades de tratamento ao atuar precocemente na cascata inflamatória, bloqueando o alarme epitelial TSLP — uma via upstream que integra respostas imunes tipo 2 e não tipo 2. Essa característica o posiciona como alternativa promissora para pacientes que não respondem adequadamente a bloqueadores de IL-4, IL-13 ou IL-5.

Apesar dos resultados encorajadores, a utilização de biológicos ainda enfrenta desafios significativos. Entre eles, destacam-se o alto custo, a ausência de biomarcadores universalmente validados para predição de resposta, a necessidade de estudos comparativos diretos entre diferentes agentes e a definição da duração ideal de tratamento. A literatura ainda carece de dados robustos sobre descontinuação (“step-down therapy”), recidiva após suspensão e impacto econômico em sistemas públicos de saúde,

especialmente na América Latina.

Outro aspecto crucial é a implementação de protocolos de monitoramento padronizados, como os propostos por consensos recentes (EPOS 2020, EUFORIA 2023), que recomendam reavaliação em 16–24 semanas com base em parâmetros objetivos (NPS, SNOT-22, olfato e uso de corticoide sistêmico). Essa prática é essencial para assegurar uso racional, maximizar custo-efetividade e permitir ajustes precoces, seja por troca de mecanismo de ação ou intensificação do manejo tópico.

Em síntese, as terapias biológicas representam uma revolução no manejo da RSCPN refratária, possibilitando controle inflamatório duradouro e redução expressiva da dependência de corticoides e cirurgias repetidas. Contudo, sua adoção deve ser criteriosa, embasada em fenótipo e endótipo, com integração de biomarcadores, histórico clínico e preferências do paciente. A perspectiva futura aponta para o desenvolvimento de algoritmos personalizados, uso combinado de agentes direcionados e maior acessibilidade nos sistemas de saúde, consolidando uma nova era na abordagem da rinossinusite crônica com polipose nasal.

CONCLUSÃO

As terapias biológicas consolidaram-se como um pilar no manejo da rinossinusite crônica com polipose nasal refratária ao cuidado padrão, reduzindo de modo consistente o volume polipoide, a congestão, a necessidade de corticoterapia sistêmica e de reintervenções, além de melhorar o olfato e a qualidade de vida. Entre os agentes disponíveis, o bloqueio de IL-4/IL-13 (dupilumabe) apresenta benefício amplo e robusto em diferentes perfis de doença; o anti-IgE (omalizumabe) é particularmente útil em fenótipos atópicos; os inibidores do eixo IL-5/IL-5R (mepolizumabe, benralizumabe) são racionais no fenótipo eosinofílico; e o anti-TSLP (tezepelumabe)

surge como alternativa promissora para inflamação tipo 2 mista ou resposta subótima a alvos distais.

A adoção clínica deve ser guiada por estratificação fenótipo-endótipo, comorbidades (asma, doença respiratória exacerbada por AINEs), histórico cirúrgico e metas centradas no paciente, acompanhada de monitorização objetiva em 16–24 semanas (NPS, congestão, SNOT-22, olfato, uso de corticoide sistêmico) para classificar resposta e decidir continuidade, otimização tópica ou troca de mecanismo. Em sistemas com restrições de acesso, priorizar casos graves, com múltiplas cirurgias ou alta dependência de corticoide sistêmico, maximiza valor clínico e custo-efetividade.

Persistem lacunas relevantes — ausência de comparações diretas entre biológicos, biomarcadores preditivos universais, duração ótima do tratamento e estratégias de “step-down” ou suspensão — que demandam estudos pragmáticos e de longo prazo. Até que essas respostas estejam disponíveis, o uso criterioso e individualizado dos biológicos, ancorado em diretrizes atuais e metas claras de resposta, representa a melhor estratégia para transformar desfechos em RSCPN e reduzir a carga de doença para pacientes e sistemas de saúde.

Referências

1. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and SINUS-52). *Lancet*. 2019;394(10209):1638-50.
2. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595-605.
3. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(10):1141-53.
4. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (OSTRO). *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1309-17.e12.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 (EPOS2020). *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464.
6. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021 (ICAR-RS-2021). *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739.
7. Fokkens WJ, Alobid I, Bachert C, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of biologics in CRSwNP. *Rhinology*. 2023;61(4):290-302.
8. Lee KI, Rudmik L. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2025;Epub ahead of print.
9. Lombardo N, Pelaia C, Terracciano R, et al. Real-life effects of omalizumab on chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Clin Med*. 2023;12(23):7338.
10. Fujieda S, Matsune S, Takeno S, et al. Dupilumab efficacy irrespective of eosinophilic chronic rhinosinusitis status. *Allergy*. 2022;77(3):834-44.
11. Fokkens W, Bachert C, Han JK, et al. Surgery endpoints in SYNAPSE: impact of mepolizumab on need for revision surgery. *Rhinology*. 2023;61(2):151-60.
12. Lipworth BJ, Bachert C, Han JK, et al. Tezepelumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (WAYPOINT). *N Engl J Med*. 2025;Epub ahead of print.
13. Amgen; AstraZeneca. Positive results from TEZSPIRE (tezepelumab-ekko) Phase 3 WAYPOINT [press release]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Oct 14]. Available from: Manufacturer website.
14. National Library of Medicine (US). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04851964 – Efficacy and Safety of Tezepelumab in CRSwNP (WAYPOINT). 2021– [cited 2025 Oct 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04851964>
15. Genentech/Novartis. Xolair (omalizumab) – chronic rhinosinusitis with nasal polyps: indication and use. 2025 [cited 2025 Oct 14]. Available from: <https://www.xolairhcp.com/>
16. Bachert C, Ebmeyer J, Toppila-Saarivirta E, et al. Benralizumab in severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: an updated review. *Ther Adv Respir Dis*. 2024;18;Epub ahead of print.
17. Marglani O, Alanazi A. Management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: current concepts. *Cureus*. 2023;15(9):e44521.
18. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with and without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312-9.
19. Lipworth BJ, Vaidyanathan S. Reappraisal of biologic efficacy from phase 3 trials in CRSwNP. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;Epub ahead of print.
20. European Rhinologic Society. EPOS 2020 pocket guide. Ghent: ERS; 2020.