

USO DE DUPILUMABE NA RINOSSINUSITE CRÔNICA COM POLIPOSE NASAL DE DIFÍCIL MANEJO: RELATO DE CASO

Data de submissão: 12/07/2024

Data de aceite: 01/08/2024

Luane Dornelles Loureiro

Universidade Franciscana, faculdade de
Medicina
Santa Maria, Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0006-2528-5905>

Fabício Scapini

Professor Associado de
Otorrinolaringologia da Universidade
Federal de Santa Maria e da Universidade
Franciscana
Doutor em Ciências/Otorrinolaringologia
pela USP/SP
<https://orcid.org/0000-0001-9975-2875>

Michel Kovalski Batista

Universidade Franciscana, faculdade de
Medicina
Santa Maria, Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0001-0417-4361>

Júlia Nascimento Engleitner

Universidade Franciscana, faculdade de
Medicina
Santa Maria, Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0000-0432-4596>

Shany Guzzo Consorte

Universidade Franciscana, faculdade de
Medicina
Santa Maria, Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0006-5539-2277>

Luize de Faria Corrêa Roncato

Universidade Franciscana, faculdade de
Medicina
Santa Maria, Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0009-3823-6688>

Lucca Corcini Biscaino

Universidade Franciscana, faculdade de
Medicina
Santa Maria, Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0001-2651-6895>

Gabriela Escobar Bataioli

Universidade Franciscana, faculdade de
Medicina
Santa Maria, Rio Grande do Sul
<https://orcid.org/0009-0009-4706-7580>

RESUMO: Introdução: O presente estudo tem como objetivo relatar um caso clínico-cirúrgico de um paciente com Doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), com Rinossinusite crônica com polipose nasal (RSCcPN) de difícil controle e sua evolução com o uso de dupilumabe na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul. Também, pretende revisar os mecanismos fisiopatológicos da doença e as perspectivas atuais e futuras em relação ao tratamento da patologia. Caso clínico:

Paciente masculino, 53 anos, procurou atendimento especializado em Otorrinolaringologia em 2017 devido obstrução nasal crônica. Já havia passado por duas cirurgias endoscópicas nasossinusais sem melhora do quadro clínico. Após ser estabelecido o diagnóstico de RSCcPN e DREA, tentou-se diversas alternativas terapêuticas, novamente sem melhora efetiva e o paciente recebeu indicação para iniciar terapia imunobiológica com dupilumabe. Discussão: O tratamento com dupilumabe resultou em uma melhora clínica significativa, redução dos sintomas nasais, melhora no escore SNOT-22 e no escore de Lund-Mackay do paciente objeto deste relato. Apesar de uma interrupção temporária no fornecimento do medicamento, que levou à piora clínica do paciente, a retomada do tratamento resultou em nova melhora da sintomatologia. Considerações finais: Apesar dos custos elevados, o uso do dupilumabe se mostrou benéfico e eficaz ao melhorar de forma significativa parâmetros endoscópicos, radiológicos e clínicos dos pacientes com RSCcPN grave, reduzir a necessidade de cirurgias e do uso de corticosteroides sistêmicos como tratamento de resgate. O fármaco demonstrou ser uma alternativa terapêutica eficaz para pacientes com RSCcPN grave.

PALAVRAS-CHAVE: Rinossinusite Crônica com Polipose Nasal; Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina; Dupilumabe; Terapia Imunobiológica na RSCcPN.

USE OF DUPILUMAB IN CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS OF DIFFICULT MANAGEMENT: A CASE REPORT

ABSTRACT: Introduction: The present study intends to report a clinical-surgical case of a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD), with difficult-to-control chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSwNP) and its evolution with the use of dupilumab in the city of Santa Maria, Rio Grande do Sul. Also, review the physiopathological mechanisms of the disease and the current and future perspectives on the treatment of the pathology. Clinical case: A 53-year-old man sought specialized care in Otorhinolaryngology in 2017 due to chronic nasal obstruction. He had already undergone two sinonasal endoscopic surgeries without improvement in his clinical condition. After establishing the diagnosis of CRSwNP and AERD, several therapeutic alternatives were tried, without effective improvement in symptoms again and the patient was instructed to start immunobiological therapy with dupilumab. Discussion: Treatment with dupilumab resulted in significant clinical improvement, reduce in nasal symptoms, improvement in the SNOT-22 score and Lund-Mackay score in the patient subject of the study. Despite a temporary interruption in the supply of the medication, which led to the patient's clinical worsening, the resumption of treatment resulted in a further improvement in symptoms. Final considerations: Despite the high costs of the medication, the use of dupilumab proved to be beneficial and effective in significantly improvement endoscopic, radiological and clinical parameters of patients with severe CRSwNP, reducing the need for surgery and the use of systemic corticosteroids as rescue treatment. The drug demonstrated to be an effective therapeutic alternative for patients with severe CRSwNP.

KEYWORDS: Chronic rhinosinusitis with nasal polyp; aspirin exacerbated respiratory disease; dupilumab; immunobiological therapy; CRSwNP treatment.

INTRODUÇÃO

A Rinossinusite Crônica (RSC) em adultos é uma síndrome clínica, definida como a inflamação da mucosa do nariz e dos seios paranasais com duração de pelo menos 12 semanas (ROSENFELD *et al*, 2015). Trata-se de um processo patológico multifatorial com contribuições genéticas, ambientais, bacterianas e imunológicas, dentre outras etiologias (MARCUS *et al*, 2019).

A RSC se caracteriza como uma das patologias crônicas mais prevalentes em todo o mundo, sendo sua incidência estimada de 12,3% nos EUA, 10,9% na Europa e 13% na China (ALBU, 2020). Também é uma doença que leva a uma importante redução na qualidade de vida dos pacientes e que gera altos custos para a sociedade. Estima-se que os custos diretos associados à RSC nos EUA sejam de cerca de US\$ 10 a 13 bilhões por ano, além dos custos indiretos provenientes de dias de trabalho perdidos, absenteísmo e perda de produtividade, os quais se estima que ultrapassem US\$ 20 bilhões ao ano (RUDMIK, 2017; BHATTACHARYYA, 2011).

Historicamente, a RSC foi dividida em dois fenótipos principais: RSC com polipose nasal (RSCcPN) e RSC sem polipose nasal (RSCsPN). Nas últimas décadas, contudo, viu-se que dentro desses fenótipos existem ainda determinados endótipos, os quais definem o tipo de reação inflamatória predominante da doença e, portanto, auxiliam na escolha do tratamento mais adequado para cada caso (GURROLA *et al*, 2017).

A Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA) consiste na associação das três seguintes condições: asma grave, RSCcPN e hipersensibilidade não-alérgica a fármacos inibidores da ciclooxigenase-1 (COX-1), com consequente exacerbação de sintomas respiratórios após o uso desses fármacos (WANGBERG; WHITE, 2020).

A DREA afeta aproximadamente 0,3-0,9% da população geral nos EUA e aproximadamente 7% do total de pacientes asmáticos. Segundo estudo europeu, é rara em crianças, tem como idade média de início 35 anos e habitualmente os pacientes acometidos se apresentam com asma grave. A asma comumente é do tipo não-atópica ou fracamente atópica e com início após a adolescência, a RSCcPN é a característica clínica mais importante da doença e comumente os sintomas nasais se desenvolvem vários anos antes do início da DREA (TANIGUCHI *et al*, 2019).

Objetivos

O trabalho teve como objetivo principal relatar um caso clínico-cirúrgico de um paciente portador de Doença Exacerbada por Aspirina, com Rinossinusite Crônica com Polipose Nasal de difícil controle e sua evolução com o uso do dupilumabe na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul, além de revisar os mecanismos fisiopatológicos da patologia e abordar as perspectivas atuais e futuras em relação ao tratamento da doença.

REVISÃO DA LITERATURA

Definição e Fisiopatologia da RSCcPN

A RSC em adultos é diagnosticada a partir da presença de dois ou mais dos seguintes sintomas: obstrução/congestão nasal, secreção nasal anterior/posterior, dor/pressão facial e redução do olfato por período de no mínimo 12 semanas consecutivas; sendo obrigatória a presença de pelo menos um dos seguintes: obstrução/congestão nasal e secreção nasal anterior/posterior, sem necessidade de exame complementar (FOKKENS *et al*, 2020).

A RSC é, ainda, classificada em genótipos, fenótipos e/ou endótipos. A classificação genotípica subdivide com base em polimorfismos genéticos e pode identificar condições monogênicas relacionadas, porém tem tido utilidade limitada (KATO *et al.*, 2021). A classificação fenotípica subdivide a doença de acordo com características clinicamente observáveis em dois tipos principais: RSCcPN e RSCsPN (AHERN; CERVIN, 2019). Nos pacientes sem cirurgia sinusal prévia, a definição se dá pela presença de pólipos bilaterais visualizados endoscopicamente no meato médio para o grupo RSCcPN e pela ausência de pólipos visíveis no meato médio endoscopicamente para o grupo RSCsPN, após uso de descongestionante tópico. Naqueles com cirurgia sinusal prévia, fecha-se diagnóstico de RSCcPN na presença de pólipos visualizados endoscopicamente, definidos como lesões pedunculadas bilaterais em oposição à granulosa, por período superior a 6 meses após a cirurgia, e, pacientes com qualquer outra alteração da mucosa sem pólipos evidentes, considerados dentro do grupo da RSCsPN (FOKKENS *et al*, 2020).

O endótipo se refere ao tipo de resposta imune predominante na doença, sendo caracterizados três tipos: a inflamação não tipo 2 correlacionada com o fenótipo RSCsPN; a inflamação tipo 2 de grau moderado com ambos os fenótipos e a inflamação tipo 2 de grau severo com o fenótipo RSCcPN (AHERN; CERVIN, 2019).

A inflamação do tipo 2 tem como objetivo promover proteção nas barreiras mucosas, particularmente na defesa contra parasitas extracelulares e em resposta a alérgenos (LLOYD; SNELGROVE, 2018). A reação inflamatória do tipo 2 é caracterizada pelo predomínio da ação de células T auxiliares 2 (Th2), extensa eosinofilia tecidual, aumento do número de células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2), de mastócitos teciduais, de imunoglobulina E local (IgE) e aumento da produção de citocinas Th2 – IL-4, IL-5 e IL-13 – produzidas por células Th2, mastócitos e células linfoides inatas do grupo 2.

A interleucina-5 é um importante fator para a diferenciação, maturação e ativação dos eosinófilos, além de também reduzir seu grau de apoptose e, conseqüentemente, aumentar seu grau de sobrevivência, enquanto a interleucina-4 e a interleucina-13 contribuem para a fibrose e remodelação ao aumentar a produção de colágeno; também ocasionam a hiperplasia das células caliciformes, hiperprodução de muco e indução da mudança de classe de linfócitos B para a produção de IgE (LAIDLAW; BUCHHEIT, 2020). Acredita-se que a inflamação do tipo 2 leva à formação dos pólipos nasais ao promover deposição de fibrina, retenção de proteínas plasmáticas e edema (KATO *et al*, 2021).

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de imagem de escolha para avaliação dos pacientes com RSCcPN. É imprescindível, sobretudo, no planejamento da cirurgia endoscópica nasossinusal, pois informa sobre a anatomia dos seios da face, sobre a presença de líquido, grau de espessamento da mucosa e presença de deiscência óssea ou osteíte. Para avaliar a extensão do processo inflamatório desses pacientes através da TC, comumente se faz uso do escore de Lund-Mackay, o qual avalia cada seio paranasal separadamente (maxilar, etmoidal anterior, etmoidal posterior, esfenoidal e frontal) através de uma pontuação de 0 a 2, conforme o grau de opacificação de cada um (0 sem anormalidade, 1 com opacidade parcial e 2 opacificação total). Também avalia o complexo osteomeatal com pontuação de 0 a 2 (sendo 0 sem oclusão e 2 ocluído). A pontuação final varia de 0 a 24, com 0 equivalendo à nenhuma anormalidade de qualquer estrutura nasossinusal e 24 equivalendo à opacificação total de todas as estruturas nasossinusais. (BRESCIA *et al*, 2022)

Definição e Tratamento da DREA

A DREA é uma doença crônica com alta resistência ao tratamento, definida pela presença concomitante de RSCcPN, asma brônquica e hipersensibilidade não-alérgica a antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) inibidores da COX-1 (RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ *et al*, 2018).

A doença ainda não é totalmente compreendida, contudo estudos a caracterizaram como resultado de uma desregulação no metabolismo do ácido araquidônico (STEVENS *et al*, 2021). O ácido araquidônico compõe a membrana plasmática de todas as células do organismo; sempre que ocorre uma lesão celular, a enzima fosfolipase A2 é liberada e retira o ácido araquidônico da membrana celular. A partir disso, pode sofrer ação de duas enzimas: a lipooxigenase (LOX) e a ciclooxigenase (COX), gerando a produção de várias substâncias pró-inflamatórias. A via da COX gera a produção de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano, enquanto a LOX gera a produção de leucotrienos (GUYTON; HALL, 2017). Acredita-se que os pacientes portadores de DREA tenham uma maior atividade da enzima LOX com conseqüentemente níveis maiores de leucotrienos. Ao utilizar um fármaco inibidor da COX-1 e, por conseqüência, inibir a produção de Prostaglandina E2, a qual é inibidora da síntese de leucotrienos, ocorre uma acentuação ainda maior da ação desses últimos, gerando aumento da degranulação de mastócitos e, logo, exacerbação dos sintomas respiratórios nesses pacientes (XU *et al*, 2013).

O tratamento da DREA tem como objetivo o controle dos sintomas do trato respiratório superior e inferior e comumente inclui o uso de corticosteroides e antileucotrienos. A cirurgia endoscópica nasossinusal também costuma ser empregada com o intuito de reduzir os pólipos nasais e aumentar a penetração tópica de solução nasal salina e de corticosteroides (PETERS *et al*, 2014). Além disso, existem protocolos de terapia de dessensibilização à

aspirina oral e nasal, a qual consiste em utilizar doses crescentes de ácido acetilsalicílico (AAS) de forma progressiva, até que ocorra uma dessensibilização ao fármaco (AGONDI, 2018).

Em geral os pacientes tendem a ser submetidos inúmeras vezes a diferentes tratamentos e repetidas cirurgias, de forma a gerar maiores custos de saúde e uma piora em suas qualidades de vida. O tratamento dessa doença, é, portanto, um desafio (FOKKENS *et al*, 2020).

Anticorpos Monoclonais

Köhler e Milstein, em 1975, desenvolveram o primeiro anticorpo monoclonal a partir de métodos que isolavam anticorpos de células de hibridoma – resultante da fusão entre duas células com características genéticas distintas – geradas a partir de camundongos imunizados previamente com o antígeno de interesse, para ser empregado como fármaco ou direcionado a qualquer parte do organismo humano, visando atingir um único tecido ou tipo celular (MARQUES, 2005). O primeiro anticorpo monoclonal com função terapêutica foi gerado como OKT3 pela Ortho Biotech em 1984, com o objetivo de impedir a rejeição a transplantes renais em pacientes transplantados (NORMAN, 1995).

O anticorpo monoclonal é gerado a partir da fusão de células de mieloma com linfócitos B isolados de camundongos cujos sistemas imunológicos foram estimulados por algum antígeno específico (DE GROOT; SCOTT, 2007). Possui especificidade única, é derivado de um único clone de célula B e, conseqüentemente, suas propriedades físico-químicas e biológicas são idênticas (NELSON *et al*, 2000).

Os primeiros resultados clínicos em relação à terapêutica do câncer baseada em anticorpos monoclonais, no entanto, foram negativos. Por serem de origem murina, levaram ao desenvolvimento de uma resposta imune do organismo contra o próprio anticorpo monoclonal, com conseqüente eliminação rápida do fármaco e uma capacidade subótima na sua interação com o sistema imune humano de modo a combater o câncer. Entretanto, o desenvolvimento de técnicas que permitiram a modificação genética dos anticorpos monoclonais murinos em anticorpos camundongo-humano quiméricos ou humanizados proporcionaram o sucesso da terapêutica – com menor propensão de o fármaco ser reconhecido pelo sistema imune como um antígeno estranho e com meia-vida semelhante ao da IgG humana (WEINER, 2015). Os anticorpos monoclonais atuais têm alta especificidade, poucos efeitos colaterais e são uma alternativa para as doenças que necessitam de tratamento clínico ou cirúrgico agressivo (SANTOS *et al*, 2002).

Uso do dupilumabe na RSCcPN

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que tem como alvo o receptor alfa (α) da IL-4. Por essa unidade estar presente em ambos os receptores da IL-4 e da IL-13 – citocinas que orquestram a inflamação do tipo 2 –, sua administração leva ao bloqueio da sinalização de ambas (Figura 3) e, conseqüentemente, ocasiona uma diminuição da resposta inflamatória do tipo 2 (BACHERT *et al*, 2016). Em última análise, ocorre redução na produção de secreção nasal, redução da produção de IgE no sangue, diminuição da produção de IgE local no tecido polipoide, redução dos pólipos nasais e melhora dos sintomas de RSCcPN (YANG *et al*, 2022).

O tratamento da RSCcPN tem como objetivo o controle da inflamação tecidual e inclui comumente o uso de corticosteroides nasais, irrigação com solução salina nasal e antibióticos ou corticosteroides sistêmicos de curta duração. Em pacientes nos quais os pólipos persistem apesar do tratamento clínico, a excisão cirúrgica é considerada (FOKKENS *et al*, 2020). A recorrência da doença após a cirurgia, contudo, aproxima-se de 50% nos pacientes com eosinofilia tecidual e a resolução dos sintomas geralmente é incompleta (VLAMINCK *et al*, 2014). Dessa forma, viu-se que o dupilumabe pode ser indicado em pacientes com pólipos bilaterais submetidos à cirurgia dos seios paranasais ou que não estejam aptos para a cirurgia e que apresentem três das seguintes características: evidência de inflamação nasossinusal do tipo 2 (eosinófilos nos tecidos ≥ 10 /HPF ou eosinófilos no sangue ≥ 250 ou IgE total ≥ 100), necessidade de pelo menos dois cursos de corticosteróides sistêmicos/uso contínuo de corticosteroides sistêmicos (uso à longo prazo – durante mais de 3 meses – em baixa dose)/contraindicação para uso de corticosteroides sistêmicos, qualidade de vida significativamente prejudicada, anosmia verificada em teste do olfato e/ou diagnóstico de asma necessitando de corticosteroides inalatórios regulares (FOKKENS *et al*, 2020). O dupilumabe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer excipiente contido nele (Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., 2020).

O dupilumabe é o primeiro tratamento imunobiológico aprovado para uso na RSCcPN pelo United States Food and Drug Administration (FDA, 2019) e pela Anvisa no Brasil (ANVISA, 2020).

Em um estudo duplo-cego realizado em 2013, com participação de 60 indivíduos com RSCcPN refratária a corticosteroide nasal, 2 grupos foram divididos para comparar dupilumabe e placebo. Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos a 4 semanas de uso do spray nasal Furoato de Mometasona e, após, foram divididos em 2 grupos de 30 pessoas aleatoriamente, um deles submetido ao uso de dupilumabe (dose de 600 mg seguida de 15 doses semanais de 300 mg) e o outro a placebo (também pelo período de 16 semanas), ambos os grupos mantendo o uso do spray nasal. Como resultado, viu-se que o uso de dupilumabe foi associado a melhoras significativas nos exames endoscópicos, clínico,

radiográficos – através do escore de Lund-Mackay – e nos desfechos farmacodinâmicos após as 16 semanas; também foi relatado melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes – através do questionário Sinus Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) – e dos principais sintomas, tal como olfato, obstrução nasal e despertares noturnos. Nenhum evento adverso grave foi relatado. (BACHERT *et al*, 2016).

Além disso, em 2 estudos internacionais de acompanhamento de fase 3, Liberty NP SINUS-24 e Liberty NP SINUS-52, 276 e 448 pacientes, respectivamente, foram randomizados para receber dupilumabe ou placebo. No SINUS-24, os indivíduos receberam dupilumabe na dose de 300 mg ou placebo a cada duas semanas. No SINUS-52, os pacientes foram divididos em 3 grupos – o primeiro grupo recebeu dupilumabe na dose de 300 mg a cada 2 semanas por 52 semanas, o segundo grupo recebeu o fármaco na dose de 300 mg a cada 2 semanas por 24 semanas e, após, 300 mg a cada 4 semanas por 28 semanas e o terceiro grupo recebeu placebo a cada 2-3 semanas durante 52 semanas; todos os grupos de ambos os estudos também fizeram uso de Furoato de Mometasona spray durante todo o período.

Ao final das 24 semanas, o estudo SINUS-24 demonstrou que 57% dos pacientes do grupo dupilumabe obtiveram melhora do nível de obstrução nasal contra 19% do grupo placebo; 33% dos pacientes do grupo dupilumabe tiveram redução do escore de pólipos nasais contra 7% de aumento do escore no grupo placebo; 60% dos pacientes do grupo dupilumabe obtiveram melhora da qualidade de vida contra 18% de melhora no grupo placebo. Também houve uma redução de 73% dos tratamentos de resgate com corticosteroide sistêmico ou cirurgia nasossinusal no grupo dupilumabe em comparação ao placebo durante esse período. No estudo SINUS-52, ao final das 52 semanas, pôde-se observar uma melhora na opacificação sinusal visualizada nas TCs de seios paranasais de 37% dos pacientes do grupo dupilumabe contra apenas 2% dos pacientes do grupo placebo; uma melhora da qualidade de vida em 58% dos pacientes do grupo dupilumabe contra 14% do grupo placebo e uma redução de 76% dos tratamentos de resgate em comparação ao placebo. (BACHERT *et al*, 2019).

É importante salientar, no entanto, que nem todos os pacientes com RSCcPN refratária ao tratamento se beneficiam do tratamento com dupilumabe, visto que cerca de 40% dos participantes do estudo SINUS-24 e de cerca de 49% dos participantes do estudo SINUS-52 não apresentaram melhora da qualidade de vida, conforme SNOT-22, após o tratamento.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 53 anos, agricultor, procedente do município de Nova Palma, RS, procurou atendimento especializado em Otorrinolaringologia em 2017 por apresentar obstrução nasal de longa data. Havia sido submetido previamente a duas cirurgias nasossinusais endoscópicas, sem melhora efetiva do quadro. Apresentava hipo/anosmia, hipogeusia, rinorreia purulenta intermitente, intensa congestão nasal e dor/pressão facial, além de polipose nasal, que melhoravam após uso de corticosteroide sistêmico, associado ou não a antibióticos, de forma a fechar o diagnóstico para RSCcPN. O paciente também tinha diagnóstico de asma de relativo controle, fazendo uso de broncodilatador durante as crises e apresentava piora dos sintomas nasossinusais e da asma com o uso de AAS ou outros AINEs, caracterizando, assim, o quadro da DREA.

Em decorrência de seu quadro clínico e do insucesso dos tratamentos cirúrgicos prévios, realizou terapia de dessensibilização com AAS. Chegou a utilizar a dose de 1,2g do medicamento diariamente, com controle regular do quadro. Entretanto, desenvolveu doença ulcerosa péptica e precisou interromper a dessensibilização, conseqüentemente, o quadro clínico voltou a piorar. O paciente não quis reiniciar a terapia pelos efeitos adversos gastrointestinais decorrentes.

No dia 18 de maio de 2017, o paciente foi submetido a nova cirurgia endoscópica nasossinusal do tipo Lothrop, a qual consiste na remoção do septo nasal alto e do septo interfrontal com a união dos seios frontais e sua conseqüente ampla comunicação com as fossas nasais. Nos meses seguintes, manteve controle dos sintomas, realizando lavagem nasal diariamente com solução fisiológica em alto volume (250 ml) com Budesonida (0,5 mg). Além disso, precisou do uso de 3 ciclos de antibiótico e corticosteroides sistêmicos, até que no 7º mês pós-operatório, já havia degeneração polipoide ocupando praticamente ambos os seios frontais, além da maior parte dos seios etmoidais.

O paciente passou a ter agudizações do quadro 3 a 4 vezes ao ano, sempre mantendo hipo/anosmia, hipogeusia e congestão nasal, referindo apenas melhora do quadro de dor relatado antes da 3ª cirurgia. Nesse período, foi avaliado por um médico pneumologista quanto à possibilidade do uso de Omalizumabe, porém, pelo perfil clínico e laboratorial, não preencheu critérios para receber a prescrição.

O paciente passou a usar corticosteroide em ciclos de 10 dias para controle dos sintomas, quando em fevereiro de 2021 foi oferecida a possibilidade de uso do dupilumabe. Em 09 de dezembro de 2021, antes de iniciar o uso do fármaco, o paciente apresentou TC de seios paranasais com pontuação total de 22 no escore de Lund-Mackay. Iniciou então o tratamento com a dose de 300 mg em dezembro de 2021, com o medicamento fornecido pelo estado do Rio Grande do Sul através de medida judicial.

A partir de dezembro de 2021 o paciente passou a receber doses quinzenais de dupilumabe de 300 mg. Apresentou melhora clínica e do SNOT-22, aplicado em maio de 2022. Uma nova TC de seios paranasais de maio de 2022 também mostrou melhora do escore de Lund-Mackay, com pontuação total de 18

Durante os meses de maio e junho o paciente teve o fornecimento do dupilumabe interrompido pelo Estado e apresentou piora do caso clínico, necessitando de dois cursos de Prednisolona via oral nesse período. Em julho de 2022 houve a regularização das aplicações e o paciente voltou a apresentar melhora clínica em novembro de 2022. Atualmente, encontra-se em acompanhamento ambulatorial com melhora clínica e endoscópica da doença. Sente-se mais disposto, com menor rinorreia e sem a necessidade de uso de medicamentos para controle da asma.

DISCUSSÃO

A ANVISA aprovou no Brasil, em junho de 2020, o uso do dupilumabe para a RSCcPN em adultos que tenham falhado a tratamentos prévios, com intolerância ou contraindicação ao uso de corticosteroides sistêmicos e/ou cirurgia. A Diretriz para o uso dos imunobiológicos em RSCcPN, publicada em 2021 pela Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervico-Facial (ABORL-CCF) determina que o dupilumabe pode ser indicado como tratamento complementar para a RSCcPN em todos os adultos que falharam a tratamentos anteriores, ou que sejam intolerantes ou possuam alguma contraindicação ao uso de corticosteroides orais e/ou à cirurgia. Também define que o medicamento não deve ser usado no tratamento de pacientes com broncoespasmo agudo, estado de mal asmático, ou com infecções helmínticas – sendo necessário o tratamento dessas 3 condições previamente ao início da terapia com dupilumabe, caso existentes (ANSELMO-LIMA *et al*, 2022).

A última edição do EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), de 2020, define especificamente os seguintes critérios para a indicação dos imunobiológicos na RSCcPN: pacientes com pólipos bilateralmente, que tenham sido submetidos à cirurgia nasossinusal ou que não estivessem aptos para a cirurgia e que apresentassem pelo menos três das seguintes características:

1. Inflamação nasossinusal do tipo 2, evidenciada pela presença de eosinófilos nos tecidos ≥ 10 /HPF, pela presença de eosinófilos no sangue ≥ 250 mm³ ou por IgE total ≥ 100 UI/ml;
2. Necessidade de pelo menos dois cursos de corticosteroides sistêmicos ao ano, uso a longo prazo – por mais de 3 meses – em baixa dose ou contraindicação para o uso desse fármaco;
3. Qualidade de vida significativamente prejudicada, evidenciada através do questionário SNOT-22, com pontuação total ≥ 40 ;
4. Anosmia evidenciada em teste do olfato;
5. Diagnóstico de asma necessitando de corticosteroides inalatórios de forma regular.

O SNOT-22 é um questionário específico para pacientes com rinossinusite e aborda 22 questões relacionadas a sintomas nasais, paranasais, estado geral, estado psicológico e relacionados ao sono, sendo que cada questão pontua de 0 a 5 – 0 significando ausência do problema e 5 o pior problema possível. Existem dois testes de olfato: UPSIT e Connecticut. O primeiro foi desenvolvido pela Universidade da Pensilvânia e compreende 40 odores diferentes distribuídos em 4 fichas, com 1 odor diferente em cada página. O paciente deve assinalar a opção que melhor descreve cada odor. Ao final, tem-se uma pontuação que classifica o paciente em: olfato normal, hiposmia (leve, moderada ou grave) e anosmia (FORNAZIERI *et al*, 2010). Enquanto o segundo foi criado pelo Connecticut Chemosensory Clinical Research Center e é composto por 2 fases: a primeira fase consiste na avaliação quantitativa do olfato através da percepção do álcool butírico em diferentes concentrações em 8 frascos diferentes e a segunda fase com a avaliação qualitativa do olfato, onde o paciente deve realizar a discriminação de 8 frascos contendo substâncias odoríferas comuns do dia a dia diferentes; em todo o teste o paciente deve estar utilizando uma máscara tapa-olhos. Antes da realização do teste, o paciente também deve responder a um questionário e ao final, o examinador faz uma pontuação média das duas partes do teste, que varia de 0 a 7 pontos, sendo considerado normal um resultado acima de 6 (ANITELI *et al*, 2022).

A posologia do dupilumabe para RSCcPN é de 300 mg, via subcutânea, uma vez a cada 2 semanas, geralmente administrado pela primeira vez em consultório ou clínica/hospital, podendo ser administrado pelo próprio paciente em seu domicílio. Os eventos adversos mais comuns verificados foram: nasofaringite, agravamento de pólipos nasais e da asma, cefaleia, epistaxe e eritema no local da injeção (Bula ANVISA, 2020).

O paciente objeto deste relato apresentou os seguintes critérios para possuir a indicação do uso de dupilumabe: presença de pólipos bilateralmente, já ter sido submetido à cirurgia nasossinusal, necessidade de pelo menos dois cursos ao ano de corticosteroide sistêmico, inflamação nasossinusal do tipo 2 evidenciada por eosinofilia em exame laboratorial (350 mm³ de eosinófilos no sangue), qualidade de vida significativamente prejudicada comprovada pelo questionário SNOT-22 (pontuação de 103/110) e diagnóstico de asma com necessidade de uso regular de corticosteroides inalatórios. Os testes de olfato não foram realizados por não disponibilidade dos mesmos pelo médico assistente.

É importante perceber, no entanto, que o tratamento com dupilumabe possui uma limitação relevante: a dificuldade de acesso no Brasil. Apesar de ser aprovado para uso na doença pela ANVISA desde julho de 2020, ele ainda não está incluso no Rol de medicamentos da ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar) e não é ofertado pelo SUS (Sistema Único de Saúde). Além disso, pelo custo oneroso, a compra do medicamento torna-se inviável para a maioria da população brasileira. Uma caixa contendo 2 seringas de 300mg cada possui o PMC (preço máximo ao consumidor) no Brasil de R\$11.734,77, segundo a última atualização da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos).

Tendo em vista que se faz necessário para o tratamento 1 caixa do medicamento a cada 4 semanas, o custo total máximo para um paciente que necessita desta terapia é de cerca R\$140.817,24 ao ano (CMED, 2022), valor muito acima da média salarial do país, de cerca de R\$2.569,00 ao mês (IBGE, 1º trimestre de 2022). Logo, a forma mais viável de conseguir acesso a essa medicação no Brasil atualmente seria pelo Estado através da judicialização, visto que o direito à saúde constitui direito humano fundamental social, sendo dever do Estado assegurar o acesso universal e igualitário à saúde, de acordo com a diretriz da integralidade do SUS (CF, art. 6º, 196 e 198, II).

Além disso, os efeitos do dupilumabe a longo prazo ainda não são bem conhecidos, uma vez que o fármaco passou a ser utilizado em maior escala apenas em 2020 nos EUA e na Europa e em 2021 no Brasil. Portanto, ainda não se sabem seus benefícios ou malefícios a longo prazo.

Também, no estudo SINUS-52, observou-se maior eficácia do tratamento nos pacientes que receberam a dose de 300 mg a cada 2 semanas em relação aos que espaçaram a posologia para a cada 4 semanas após a semana 24ª. Logo, apesar de diminuir os custos, a posologia de 300 mg a cada 4 semanas não se mostrou tão benéfica quanto à indicada em bula (BACHERT *et al*, 2019).

O paciente objeto deste trabalho apresentou, após iniciar o imunobiológico, uma TC de seios paranasais em 04 de maio de 2022 com pontuação de 18 no escore de Lund-Mackay, evidenciando clara melhora radiológica. Mais recentemente, após tempo mais prolongado de tratamento, apresentou uma pontuação de 12/110 no questionário SNOT-22, de forma a demonstrar também melhora significativa da qualidade de vida, sentindo-se mais disposto, com menor rinite, com melhor qualidade do sono, menos obstrução nasal e sem a necessidade do uso de medicamentos para controle da asma.

Esses resultados vêm sendo alcançados também em algumas publicações recentes, tal como em um estudo observacional retrospectivo realizado em Munique, na Alemanha, onde foi realizada a revisão dos prontuários de todos os pacientes (75 ao total) tratados em um centro terciário de referência para RSCcPN com dupilumabe. O estudo demonstrou que o tratamento melhorou aspectos primordiais da doença – achados endoscópicos, testes de olfato e sintomatologia – e sugeriu não haver diferença importante no resultado do tratamento entre pacientes com ou sem DREA, eosinofilia histológica, níveis elevados de eosinófilos ou de IgE total no sangue (BERTLICH *et al*, 2022).

Outro estudo observacional retrospectivo realizado em Milão e Roma, na Itália, verificou os prontuários de 80 pacientes acompanhados no período de 1 ano em um ambulatório específico para o tratamento da RSCcPN com dupilumabe. Após avaliar a resposta clínica dos pacientes de acordo com as diretrizes do EPOS, viu-se que aos 12 meses de tratamento com dupilumabe, 4 pacientes (5%) não apresentaram resposta clínica, 2 apresentaram uma resposta “ruim”, 19 (23,75%) apresentaram resposta “moderada” e 55 (68,75%) apresentaram uma resposta “excelente”. O tratamento com o fármaco evidenciou

redução do volume dos pólipos nasais, restauração da obstrução nasal, melhora da qualidade de vida medida principalmente através do SNOT-22 e melhora do olfato medido através do UPSIT. Dupilumabe também foi bem tolerado por todos os pacientes do estudo (TORRETA *et al*, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do dupilumabe resultou em uma melhora expressiva do quadro clínico e da qualidade de vida do paciente portador de DREA objeto deste trabalho, com melhora tanto da RSCcPN, quanto da asma brônquica. Apesar dos custos elevados, o uso desse fármaco se mostrou benéfico e eficaz ao melhorar de forma significativa os parâmetros endoscópicos, radiológicos e clínicos dos pacientes com RSCcPN grave, além de reduzir a necessidade de cirurgias e do uso de corticosteroides sistêmicos como tratamento de resgate. Além disso, a interrupção do tratamento demonstrou acarretar em perda de seus efeitos benéficos e a posologia de 300 mg a cada 2 semanas demonstrou-se superior à de a cada 4 semanas. O dupilumabe é, portanto, uma alternativa terapêutica eficaz nos pacientes com RSCcPN grave.

REFERÊNCIAS

- Rosenfeld, R. M. et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015. doi: 10.1177/0194599815572097
- Marcus, S. et al. Chronic Rhinosinusitis: Does Allergy Play a Role? *Med. Sci*. 2019; 7: p 30. doi: 10.3390/medsci7020030
- Albu, S. Chronic Rhinosinusitis-An Update on Epidemiology, Pathogenesis and Management. *J Clin Med*. 2020; 9 (7): p 2285. doi: 10.3390/jcm9072285
- Rudmik, L. Economics of chronic rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2017; 17: p 20. DOI: 10.1007/s11882-017-0690-5
- Bhattacharyya, N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2011; 120: p 423–427. DOI: 10.1177/000348941112000701
- Gurrola, J., 2nd.; Borish, L. Chronic Rhinosinusitis: Endotypes, biomarkers, and treatment response. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017; 140: p 1499–1508. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.006
- Wangberg, H.; White, A. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Immunol*. 2020 Oct; 66: 9-13. doi: 10.1016/j.coi.2020.02.006
- Taniguchi, M. et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019 Jul; 68 (3): p 289-295. Epub 2019 Jun 21. DOI: 10.1016/j.alit.2019.05.001
- Fokkens, W. J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20; 58 29: p 1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600

- Kato, A. et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy*. 2022 Mar;77 (3): p 812-826. Epub 2021 Sep 15. DOI: 10.1111/all.15074
- Ahern, S.; Cervin, A. Inflammation and endotyping in chronic rhinosinusitis - A paradigm shift. 2019. *Medicina* 55: p 95. DOI: 10.3390/medicina55040095
- Lloyd, C. M.; Snelgrove, R. J. Type 2 immunity: Expanding our view. *Sci Immunol*. 2018 Jul 6; 3 (25): p 1604. DOI: 10.1126/sciimmunol.aat1604
- Laidlaw, T. M.; Buchheit, K. M. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020 Apr; 124 (4): p 326-332. DOI: 10.1016/j.anaai.2019.12.001
- Brescia, G. et al. Preoperative Sinonasal Computed Tomography Score in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Tomography*. 2022 Jan 4; 8 (1): 77-88. DOI: 10.3390/tomography8010007
- Rodríguez-Jiménez, J. C. et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respir Med*. 2018 Feb; 135: p 62-75. Epub 2018 Jan 10. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.01.002
- Stevens, W. W. et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (3): p 827-844. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.043
- Guyton, A. C.; Hall, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. Editora Elsevier. 13ª ed., 2.
- Xu, J. J.; Sowerby, L.; Rotenberg, B. W. Aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease (Samter's Triad): a systematic review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 Nov; 3 (11): 915-20. Epub 2013 Jul 16. DOI: 10.1002/alr.21202
- Peters, A.T. et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113: p 347-85. DOI: 10.1016/j.anaai.2014.07.025
- Agondi, R. C. Doença respiratória exacerbada por aspirina. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*. 2018; 2 (2), p 159-160. Disponível em: <[http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=866#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20respirat%C3%B3ria%20exacerbada%20por,%20Doxigenase%20\(COX\)%2D1](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=866#:~:text=A%20doen%C3%A7a%20respirat%C3%B3ria%20exacerbada%20por,%20Doxigenase%20(COX)%2D1)> acesso em 20 de maio de 2022.
- Marques, C. H. Aspectos fundamentais à implantação da tecnologia de produção de anticorpos monoclonais humanizados com potencial aplicação terapêutica. 2005. 109 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos) - Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5781>> acesso em 20 de maio de 2022.
- Norman, D. J. Mechanisms of Action and Overview of OKT3, Therapeutic Drug Monitoring: December 1995 - Volume 17 - Issue 6 - p 615-620 DOI: 10.1097/00007691-199512000-00012
- De Groot, A. S; Scott, D. W. Immunogenicity of protein therapeutics. *Trends in Immunology* 2007; 28: p 482-490. DOI: 10.1016/j.it.2007.07.011
- Nelson, P. N. et al. Demystified ... *Molecular Pathology* 2000; 53: p 111-117. Disponível em: <<https://mp.bmj.com/content/53/3/111>> acesso em 23 de maio de 2022.
- Weiner, G. J. Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2015 Jun; 15 (6): p 361-70. DOI: 10.1038/nrc3930

Santos, D. R. V. et al Aplicações terapêuticas dos anticorpos monoclonais. Rev. bras. alerg. Imunopatol. 2002; p 77. Disponível em: <[http:// http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v29n2a04.pdf](http://http://aaai-asbai.org.br/imageBank/pdf/v29n2a04.pdf) > Acesso em: 09 de jun. de 2022.

Bachert, C. 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 (5): p 469–479. DOI: 10.1001/jama.2015.19330

Yang, S. K.; Cho, S. H.; Kim, D. W. Interpretation of Clinical Efficacy of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps via Understanding the Local and Systemic Pathomechanisms. Allergy Asthma Immunol Res. 2022 Sep; 14 (5): 465-478. DOI: 10.4168/aaair.2022.14.5.465

Vlaminck, S. et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2014; 28 (3): p 260-264. DOI: 10.2500/ajra.2014.28.4024

Dupixent (Dupilumabe). [Bula]. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://200.199.142.163:8002/FOTOS_TRATADAS_SITE_14-03-2016/bulas/75769.pdf > Acesso em: 09 de jun. de 2022.

Dupixent (dupilumabe): Nova indicação. Gov.br, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/dupixent-dupilumabe-nova-indicacao-1>>. Acesso em: 25 de maio de 2022.

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. Lancet. 2019 Nov 2; 394 (10209): p 1638-1650. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: Lancet. 2019 Nov 2; 394 (10209): 1618. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1

Anselmo-Lima, W. T. et al. Diretriz para o uso dos imunobiológicos em rinossinusite crônica com pólipos nasal (RSCcPN) no Brasil. Braz. J. Otorhinolaryngol. 2022, May-Jun; 88 (3). DOI: 10.1016/j.bjorlp.2022.03.002

Fornazieri, M. A. et al. Aplicabilidade do teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia (SIT) para brasileiros: estudo piloto. Braz J Otorhinolaryngol. 2010 Nov-Dec; 76 (6): 695-9. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000600004>

Aniteli, M. B. et al. Correlação e concordância da percepção olfativa avaliada pelos testes olfativos chemosensory clinical research center e brief-smell identification test. Braz J Otorhinolaryngol. 2022 Nov-Dec; 88 (6); 858-866. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorlp.2022.09.001>

FDA Approves Dupixent (dupilumab) for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. Drugs.com, 2019. Disponível em: <<https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-dupixent-dupilumab-chronic-rhinosinusitis-nasal-polyposis-5002.html>>. Acesso em: 25 de maio de 2022.

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – Listas de preços de medicamentos. Atualizado em 29/07/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos/arquivos/lista_conformidade_pmc_2022_07_v2.pdf>. Acesso em: 08 de setembro de 2022.

Bertlich, M. et al. Subgroups in the treatment of nasal polyposis with dupilumab: A retrospective study. Medicine (Baltimore). 2022 Nov 11; 101 (45): e 31031 DOI: 10.1097/MD.0000000000031031

Torretta, S. et al. Proposal for a Structured Outpatient Clinic for Dupilumab Treatment in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the First Year of Treatment. J Pers Med. 2022 Oct 19; 12 (10): 1734. DOI: 10.3390/jpm12101734