



# Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



## EDITORIAL

### Innovative therapeutic targets in chronic sinusitis with nasal polyps<sup>☆</sup>

#### Alvos terapêuticos inovadores na sinusite crônica com pólipos nasais

Nossas opções terapêuticas atuais para pacientes com sinusite crônica e pólipos nasais consistem em glicocorticosteroides (GCS) tópicos, episódios curtos de GCS oral cuidadosamente indicados, cursos de antibióticos em longo prazo (especificamente doxixiclina<sup>1</sup>) e cirurgia sinusal. Mesmo com este aparato usado em combinação com GCS no pré e pós-operatório, estudos mostram taxas elevadas de recorrência de pólipos nasais, com aproximadamente 80% de eventos em 12 anos. Cerca de metade destes pacientes terá que ser novamente submetida a cirurgia, alguns deles a mais de 4 cirurgias. Existe uma clara necessidade não satisfeita de um subgrupo de pacientes com sinusite crônica.

Na Europa, nos EUA e na Austrália, e possivelmente em outras regiões, a maioria dos pólipos é caracterizada por um padrão de Th2 inflamatório, com envolvimento de citocinas, interleucinas (IL) 4, 5 e 13, eosinófilos e IgE. Na verdade, no mundo todo esta “inflamação do tipo 2” está associada à rinosinusite grave com pólipos, e demonstrou-se capaz de prever recorrências da doença e asma como uma comorbidade, diferente dos pólipos primariamente neutrofílicos com poucos eosinófilos.<sup>2</sup> Isso torna as citocinas de Th2 e as células inflamatórias associadas e seus produtos, alvos perfeitos para as intervenções terapêuticas mais recentes e inovadoras. Mecanismos muito semelhantes também estão envolvidos na asma grave e dermatite atópica e, portanto, podemos esperar que as abordagens de tratamento que são desenvolvidas para essas doenças também estarão um dia disponíveis para pólipos nasais graves.

Até o momento, vários estudos tem sido desenvolvidos em Ghent na tentativa de demonstrar e confirmar conceitos relacionados à doença do pólipos nasal, incluindo pesquisas com os anticorpos reslizumabe, mepolizumabe e omalizumabe.

Estes estudos mostraram que, efetivamente, a inflamação do tipo 2 tem um papel importante nos pólipos nasais; e os três anticorpos monoclonais que têm IL-5 ou IgE como alvos foram relativamente bem-sucedidos.<sup>3</sup> Estudos pequenos demonstraram que os pólipos regredem durante 2 a 3 meses e permanecem sob controle durante vários meses depois disso, embora as abordagens de tratamento sejam bastante limitadas em tempo e número de injeções. Isso estimulou a esperança de novos progressos no futuro, em que os pólipos nasais pudessem ser aceitos como o objeto de interesse das principais companhias farmacêuticas (como a GSK, Sanofi, Novartis etc.), e estudos maiores fossem ser realizados, tendo os pólipos nasais como o objeto do tratamento.

Parece que esse momento chegou. Em 02 de fevereiro de 2016, um primeiro estudo de prova de conceito com dupilumabe, um biológico totalmente humano que tem como alvo o receptor alfa de IL-4 e interfere em ambas as vias de IL-4 e IL-13, foi publicado na JAMA.<sup>4</sup> IL-4 e IL-13 sinalizam através de 2 receptores diferentes que se sobrepõem parcialmente em suas funções, e ambos contêm a subunidade  $\alpha$  do receptor de IL-4. Por meio desses receptores, IL-4 e IL-13 orquestram a formação de IgE, o recrutamento de eosinófilos, a secreção de muco e muitos outros eventos “típicos”. Como ambas as citocinas são representantes proeminentes de reações inflamatórias do tipo 2, realizamos um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo sobre a eficácia e segurança do dupilumabe em pacientes com sinusite crônica com pólipos nasais com ou sem asma concomitante. Os escores de pólipos tinham de ser pelo menos 5 de 8 bilateralmente, e os pólipos tinham de ser refratários aos GCS tópicos. Sessenta pacientes com polipose nasal bilateral foram incluídos e observados por 4 semanas durante o tratamento tópico com GCS e, em seguida, tratados quer com 300 mg de dupilumabe subcutânea por semana (dose de ataque de 600 mg) ou placebo durante 16 semanas; ambos os braços do estudo estavam recebendo spray nasal diário de furoato de mometasona.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.03.001>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Bachert C. Innovative therapeutic targets in chronic sinusitis with nasal polyps. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:251-2.

No grupo tratado com Verum, o escore de pólipos nasal endoscópico, o escore de TC de acordo com a Lund e Mackay, e cada um dos sintomas típicos, bem como as medições de fluxo nasal, melhoraram significativamente em comparação com o grupo tratado com placebo. Além disso, o Teste de Desfecho Sino-Nasal (SNOT-22) e o Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia revelaram efeitos clínicos e estatisticamente significativos em comparação com o placebo. Mais de metade dos pacientes respondeu com uma redução do escore para pólipos de pelo menos 2 pontos, que é o mesmo nível de resposta de 3 semanas de aplicação oral de GCS. O fármaco foi bem tolerado, e os eventos adversos mais frequentemente relatados foram rinosfaringite, reações locais da injeção e cefaleia (não significativa).

Além disso, os pacientes asmáticos conseguiram resultados significativamente melhorados do teste de função pulmonar e controle da asma em comparação com o placebo. As concentrações de biomarcadores de inflamação eosinofílica que incluem IgE e quimiocinas séricas para eosinófilos também estavam significativamente reduzidas no soro. Os resultados deste estudo foram consistentes com as investigações anteriores em pacientes com asma grave e dermatite atópica e confirmaram o potencial do dupilumabe para inibir a inflamação induzida por TH2, assim como os sintomas e queixas.

Com este estudo, pode-se abrir uma nova dimensão no manejo dos pólipos nasais, incluindo a asma como comorbidade. Evidentemente, estudos com populações maiores e diferentes esquemas de dosagem devem ser realizados e o registro do fármaco ainda pode levar dois anos ou mais; mas, pela primeira vez, um registro com indicação para pólipos nasais poderia ser conseguido. Nossa tarefa será, então, definir os grupos de pacientes e o momento de ocorrência desta intervenção no fluxo de tratamento com GCS e cirurgia. Os biomarcadores podem nos possibilitar selecionar pacientes e prever suas respostas ao tratamento e, portanto, isso terá impacto em nosso tratamento da doença. E, finalmente, outros biológicos provavelmente seguirão este exemplo.

O futuro já começou para o tratamento inovador de polipose nasal grave. Isto evidentemente implica não apenas em novas perspectivas para nós médicos otorrinolaringologistas e nossos pacientes, mas também na necessidade de nos informarmos sobre a imunologia da doença, a intervenção e os possíveis eventos adversos. Precisamos avançar nesta área se quisermos manter a doença dentro de nossa especialidade.

## Conflitos de interesse

O autor foi o investigador principal dos estudos com produtos biológicos para GSK, Novartis e Sanofi-Aventis.

## Referências

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23:1-298.
2. Tomassen P, Vandeplas G, van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhino-sinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016.
3. 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.
4. 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 with nasal polyposis – a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315:469-79.

Claus Bachert<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Upper Airways Research Laboratory and ENT Department, Ghent University Hospital, Ghent, Bélgica*  
<sup>b</sup> *Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institute, University of Stockholm, Stockholm, Bélgica*

*E-mail:* Claus.Bachert@UGent.be