

Papel dos medicamentos biológicos na rinossinusite crónica com pólipos nasais - Revisão sistemática com meta-análise

Artigo de Revisão

Autores

João Vila-Real-Fernandes

Faculdade Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

Rui Cerejeira

Faculdade Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Unidade de Otorrinolaringologia da Beira Interior (UOBI) Covilhã, Portugal

Rafaela Veloso-Teles

Faculdade Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Unidade de Otorrinolaringologia da Beira Interior (UOBI), Covilhã, Portugal

Resumo

Introdução: A rinossinusite crónica com pólipos nasais é uma doença inflamatória associada a elevada morbilidade e diminuição da qualidade de vida. O objetivo deste artigo é avaliar a eficácia das novas terapias monoclonais no controlo da doença refratária às terapêuticas disponíveis e discutir os múltiplos fatores que devem ser tidos em conta no uso destes fármacos.

Métodos: Revisão sistemática com meta-análise sobre a eficácia das terapias biológicas na rinossinusite crónica com pólipos nasais. Foi efetuada também a revisão da literatura pertinente acerca do custo-benefício dos medicamentos biológicos.

Resultados: No total, a meta-análise incluiu 11 ensaios clínicos randomizados, que avaliaram 4 anticorpos monoclonais em que todos os anticorpos demonstraram melhorias na qualidade de vida e diminuição da extensão da doença, acarretando no entanto um elevado custo financeiro.

Conclusão: Nesta revisão sistemática verificou-se que o dupilumab foi o anticorpo monoclonal com mais impacto, tanto na qualidade de vida como na extensão da doença. No entanto, são necessários mais estudos que avaliem o efeito a longo prazo destas novas terapêuticas. Além disso, dado o impacto económico que implica a utilização de medicamentos biológicos, é imperioso que se avalie de forma eficiente quais os doentes que mais beneficiam com esta terapêutica.

Palavras-chave: rinossinusite crónica; pólipos nasais; anticorpos monoclonais; biológicos

Introdução

De acordo com o EPOS2020 - *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*¹, a rinossinusite crónica (com ou sem pólipos nasais) consiste na inflamação do nariz e dos seios perinasais e define-se clinicamente, no adulto, pela existência de 2 ou mais sintomas, um dos quais deverá ser a obstrução/congestão nasal ou a rinorreia

Correspondência:

João Vila-Real-Fernandes
jpvrfl2@gmail.com

Artigo recebido a 8 de Junho de 2022.

Aceite para publicação a 2 de Janeiro de 2023.

anterior/posterior, sendo os outros sintomas a dor/pressão na face e a hiposmia ou anosmia. Para estabelecer o diagnóstico clínico deverão existir ainda sinais endoscópicos de doença (pólipos nasais e/ou rinorreia mucopurulenta a drenar do meato médio e/ou edema/obstrução mucosa primariamente no meato médio); e/ou alterações na tomografia computadorizada (alterações na mucosa do complexo ostiomeatal e/ou dos seios perinasais). Para que seja válido o diagnóstico de rinossinusite crónica os sintomas devem estar presentes por um período mínimo de 12 semanas. A rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN), caracteriza-se pela presença de pólipos nasais bilaterais identificados na endoscopia nasal em adjuvante aos critérios acima descritos^{1,2}.

A rinossinusite crónica é uma doença com elevado impacto em termos de morbilidade da população afetada, como também nos gastos em saúde associados a esta patologia e aos períodos de inatividade laboral³. No que concerne à epidemiologia, foram realizados dois estudos baseados na endoscopia nasal em Portugal. No primeiro, feito no norte de Portugal foi analisado um grupo de 200 cadáveres caucasianos, tendo-se verificado uma prevalência de pólipos nasais de 5,5%⁴. O segundo, realizado em 2018, identificou uma prevalência de RSCcPN de 8,8% em 215 trabalhadores da indústria têxtil, significativamente superior à prevalência encontrada em 101 trabalhadores de venda a retalho (que foi de 0%), sugerindo assim que possa haver uma correlação entre a exposição ocupacional a poeiras e a ocorrência da polipose nasal⁵.

Num outro estudo da mesma equipa de investigadores, identificou-se uma taxa de recidiva de 31% em 85 doentes submetidos a cirurgia, acompanhados durante um período de seguimento mínimo de 9 meses e com uso concomitante de glicocorticoides intranasais⁶. Nestes doentes, aspetos como a exposição ocupacional a poeiras e a presença concomitante de asma não mediada por IgE foram identificados como fatores preditivos de

recidiva da doença. Uma revisão sistemática acerca do papel da cirurgia designada como *Functional Endoscopic Sinus Surgery* (FESS) no tratamento da RSCcPN, verificou que a recorrência da doença após FESS variou de 4 a 60% com uma mediana de 20% em todos os estudos e, no caso da cirurgia de revisão, o intervalo foi de 3 a 42% com uma mediana de 6%⁷. Isto demonstra que existe uma percentagem considerável de doentes que apresentam doença recidivante mesmo após esgotadas todas as medidas médicas convencionais e intervenção cirúrgica⁶. É neste espectro de doentes que se prevê benefício de uma eventual terapia biológica.

A rinossinusite crónica tem-se classificado em dois diferentes fenótipos clínicos, a rinossinusite crónica com pólipos nasais e a rinossinusite sem pólipos nasais. Apesar do conhecimento de que a inflamação crónica está na base destas patologias, a elucidação dos mecanismos subjacentes à doença permanece em níveis insatisfatórios, mantendo-se a perspetiva de que a RSC será uma síndrome clínica que corresponde à manifestação final comum de múltiplas vias fisiopatológicas que atingem as cavidades nasais e os seios peri-nasais. O que se sabe é que parece haver uma associação entre a rinossinusite crónica sem pólipos nasais e uma inflamação tipo 1 e, no caso da RSCcPN, uma maior associação com uma inflamação do tipo 2. Esta inflamação do tipo 2 está mais frequentemente associada a um aumento dos fatores inflamatórios IL-4, IL-5, IL-13 e IgE e vão ser estes mediadores que vão estar na origem dos alvos terapêuticos definidos para as novas terapias biológicas para a RSCcPN³.

Uma das primeiras terapias biológicas a surgir foi o omalizumab. Este funciona como um anticorpo monoclonal anti-IgE humano que se liga às moléculas de IgE livres reduzindo os seus níveis circulantes. Estes níveis reduzidos por sua vez vão diminuir a taxa de ligação de IgE ao seu recetor nos basófilos e mastócitos inibindo assim a sua desgranulação e consequente libertação de citocinas e mediadores inflamatórios⁸.

No que diz respeito à IL-5, esta desempenha funções na diferenciação, quimiotaxia e sobrevivência dos eosinófilos, células que desempenham um papel importante na inflamação tipo 2. Anticorpos monoclonais como o mepolizumab atuam como terapêuticas anti-IL-5, possuindo elevada afinidade para a IL-5. Já o benralizumab tem como alvo terapêutico o recetor IL-5, o qual está expresso na superfície tanto dos eosinófilos como dos basófilos. Este consegue inibir a ação da IL-5 nos seus recetores e assim causar citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos⁸.

Já a IL-4 e IL-13 ativam respostas inflamatórias do tipo 2 através da síntese de IgE e tipos celulares relacionados, partilhando como recetor comum o IL-4R α e atuando como dois mediadores fundamentais na diferenciação Th2. O dupilumab aparece como um anticorpo monoclonal contra o IL-4R α , com grandes expectativas quanto à sua influência no controlo do processo inflamatório subjacente à RSCcPN⁸.

Material e Métodos

A pesquisa referente à literatura publicada sobre o tema desta revisão sistemática com meta-análise foi realizada em 2022 (última data de pesquisa a 02 de fevereiro), utilizando a *checklist* PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) e a base de dados *PubMed*. Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) incluídos foram também investigados no website www.clinicaltrials.gov. Apenas foram incluídos artigos portugueses e ingleses. Dado tratar-se de uma revisão sistemática, não foi requerida aprovação pela comissão de ética. Foi elaborado um protocolo, submetido e aprovado na PROSPERO (CRD42022308005). Nesta revisão, foram considerados os artigos publicados entre os anos 2011 e 2021. A pesquisa bibliográfica foi executada por três investigadores independentes, utilizando a sequência de caracteres (*rhinosinusitis OR "chronic rhinosinusitis" OR "nasal polyps" OR "nasal polyposis"*) AND (*"monoclonal*

antibodies" OR biologics OR humanized) AND (*treatment OR therapy OR management*).

A seleção de estudos foi realizada por três investigadores, inicialmente através da leitura rápida do título e resumo do estudo em que numa primeira fase foram excluídos artigos que não se enquadrassem no tema das terapias biológicas na RSCcPN, e numa segunda fase foram excluídos todos os artigos que não fossem ECRs. Posteriormente, os ECRs foram revistos a texto inteiro e foi verificado se cumpriam os critérios de inclusão seguintes:

- População com idade superior a 18 anos;
- Presença de rinossinusite crónica com pólipos nasais;
- Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais (mais de três meses de intervalo) com recidiva;
- *Nasal Polyp Score* bilateral ≥ 5 , com uma pontuação ≥ 2 para cada narina.

Paralelamente, foram também estabelecidos critérios de exclusão, nomeadamente:

- Doentes com fibrose cística, rinossinusite fúngica alérgica, discinesia ciliar, pólipos antro-coanais e pólipos nasais associados a condições malignas nasossinusais.

Para avaliar o risco de viés, foi utilizada a ferramenta Cochrane *risk-of-bias*⁹.

A extração e revisão de dados foi conduzida por três investigadores e qualquer diferença encontrada foi ultrapassada através de desempate. Nesta fase foram extraídos dados relativamente à população de cada estudo e de cada grupo (controlo vs placebo), duração, terapêutica envolvida e respetivo protocolo assim como média e desvio padrão de ambos os grupos relativamente aos parâmetros utilizados na meta-análise.

Os parâmetros avaliados na meta-análise consistiram na análise da qualidade de vida associada à saúde, mensurada através do teste SNOT-22¹⁰ (*Sino Nasal Outcome Test-22*, escala 0-110, diferença clinicamente significativa mínima de 9¹¹, em que "maior significa pior"), e na extensão da doença, medida através do NPS¹² (*Nasal Polyp Score*,

escala visual endoscópica que pontua de 0 a 8, em que para cada narina 0 = sem pólipos e 4 = pólipos grandes) e do Lund Mackay Score¹³ (pontuação 0-24, em que “maior significa pior”, que utiliza a tomografia computadorizada dos seios perinasais para avaliar a extensão da rinossinusite crónica). Estes resultados foram analisados usando o *Review Manager* 5.4.1 sobre a forma de tabelas comparativas dos diferentes parâmetros utilizando dados contínuos. A variância inversa foi utilizada como método estatístico, os efeitos aleatórios como modelo de análise e a diferença média como medida de efeito. O intervalo de confiança (IC) do estudo aplicado foi de 95% e a heterogeneidade foi medida para todas as comparações. Os resultados foram considerados significativos quando $P < 0,05$.

A segurança dos ensaios foi declarada de acordo com os eventos adversos reportados, a sua severidade e associação com a intervenção comparada com placebo.

Para avaliar o custo-benefício dos medicamentos biológicos, foi efetuada uma revisão da literatura pertinente com pesquisa na *PubMed* dos termos “*biologics*”, “*cost-efficacy*”, “*dupilumab*”, “*monoclonal antibodies*”, “*chronic rhinosinusitis*” e “*nasal polyps*”. Foram identificados ainda artigos adicionais, a partir da revisão das listas de referências bibliográficas.

Resultados

Nesta revisão sistemática, foram incluídos dez estudos, sendo que o risco de viés foi considerado “baixo” ou “pouco claro” na maioria dos parâmetros. No gráfico de risco de viés, presente na Figura 1, é possível observar a avaliação dos autores da revisão relativamente a cada parâmetro de risco de viés, sendo que a percentagem apresentada diz respeito à totalidade de estudos incluídos. Na Figura 1 está também ilustrado um resumo do risco de viés, sendo apresentada a avaliação dos autores em cada parâmetro de risco de viés para cada estudo incluído, individualmente.

Na Figura 2 pode-se observar o fluxograma do estudo. Foram identificados 1330 artigos através do meio de pesquisa *PubMed* e,

para além destes, 2 outros artigos foram adicionados através de outras fontes. Dos 1332 artigos encontrados, constatou-se que 4 encontravam-se duplicados e, após uma leitura rápida do título e resumo, 1118 foram excluídos numa primeira fase e 189 excluídos na segunda fase. Dos 21 artigos resultantes lidos em texto integral 12 foram excluídos, ou porque não cumpriam os critérios de inclusão/exclusão ou porque eram artigos que abordavam o mesmo estudo. No total contabiliza-se 9 artigos em que 7 desses artigos abordam um estudo por artigo e 2 abordam dois estudos por artigo (LIBERTY SINUS 24 e LIBERTY SINUS 52 são dois ensaios diferentes abordados no mesmo artigo¹⁴ assim como POLYP 1 e POLYP 2¹⁵) o que totaliza no final 11 estudos usados na meta-análise. Os critérios de inclusão dos estudos envolvidos na meta-análise estão expostos na Tabela 1.

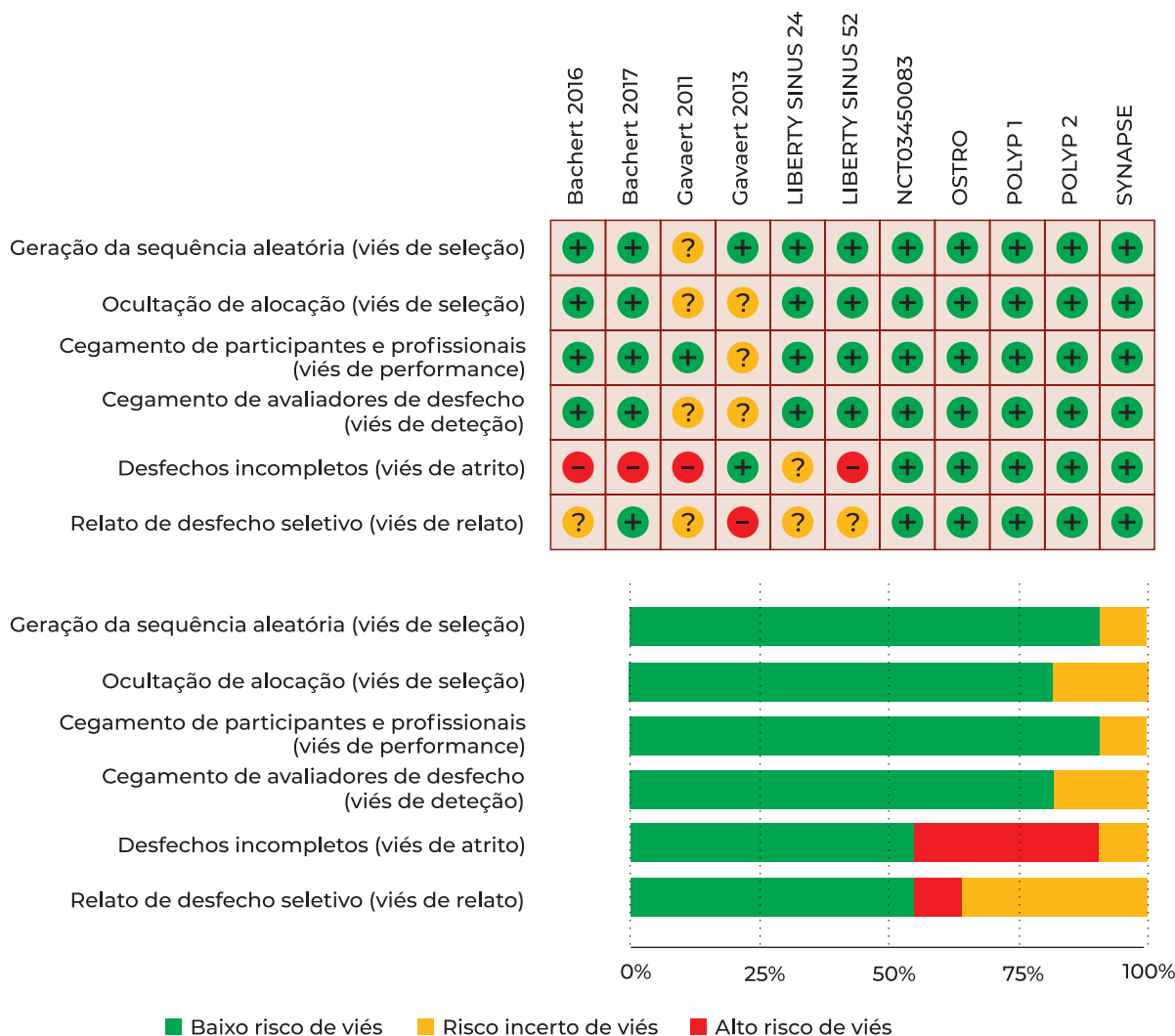
Foram testados diferentes anticorpos monoclonais através destes 11 ECRs, nomeadamente: dupilumab, abordado em 3 ECRs (14,16); omalizumab, abordado em 3 ECRs (15,17); mepolizumab, abordado em 3 ECRs (18–20) e benralizumab, abordado em 2 ECRs (21,22). A eficácia destes anticorpos monoclonais foi avaliada através do SNOT-22, do NPS e do Lund Mackay Score. Os resultados encontram-se sumarizados na Tabela 2.

Dupilumab

Os efeitos do dupilumab foram avaliados nos estudos Bachert 2016, LIBERTY SINUS 24 e LIBERTY SINUS 52^{14,16}, sendo que os parâmetros SNOT-22, NPS e Lund Mackay Score foram avaliados às 24 semanas pelos 3 estudos e o SNOT-22 e NPS foram adicionalmente avaliados às 52 semanas pelo LIBERTY SINUS 52. Relativamente ao de impacto na qualidade de vida, com o uso de dupilumab verificou-se uma diferença média de -19.61 [(95% CI, -22.53, -16.69), ($P < 0,00001$)] pontos no SNOT-22 às 24 semanas nos 3 estudos e uma diferença média de -22.38 [(95% CI, -27.10, -17.66), ($P < 0,00001$)] pontos às 52 semanas no LIBERTY SINUS 52 em comparação com o uso de placebo.

Relativamente à extensão da doença, com

Figura 1
Gráfico e resumo da avaliação do risco de viés



o uso de dupilumab verificou-se uma diferença média de -1.80 [(95% CI, (-2.25, -1.35), (P<0,00001)] pontos no NPS e de -7.00 [(95% CI, -9.61, -4.39), (P<0,00001)] pontos no Lund Mackay Score às 24 semanas nos 3 estudos e uma diferença média de -2.34 [(95% CI, -2.77, -1.91), (P<0,00001)] pontos no NPS às 52 semanas no LIBERTY SINUS 52 em comparação com o uso de placebo.

Omalizumab

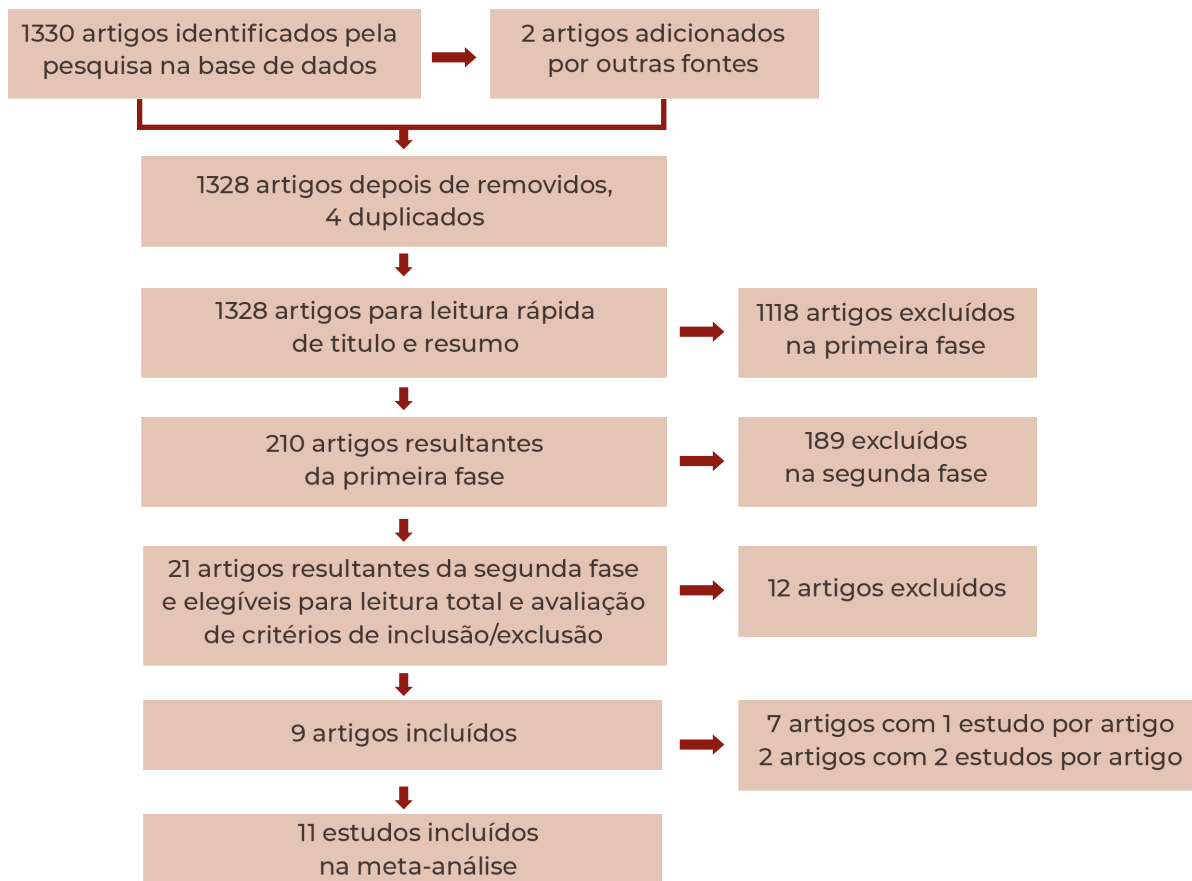
Os efeitos do omalizumab foram avaliados nos estudos Geavert 2013, POLYP 1 e POLYP 2^{15,17}, sendo que o parâmetro SNOT-22 foi avaliado pelos estudos POLYP 1 e POLYP 2, o NPS pelos estudos Geavert 2013, POLYP 1 e POLYP 2 e o Lund Mackay Score pelo estudo Geavert 2013.

Em relação ao impacto na qualidade de vida, com o uso de omalizumab verificou-se uma diferença média de -15.62 [(95% CI, -19.79, -11.45), (P<0,00001)] pontos no SNOT-22 nos estudos POLYP1 e POLYP2 em comparação com o uso de placebo.

No que diz respeito à extensão da doença, com o uso de omalizumab verificou-se uma diferença média de -1.37 [(95% CI, -2.30, -0.44), (P=0,004)] pontos no NPS nos estudos Geavert 2013, POLYP 1 e POLYP 2 em comparação com o uso de placebo. Em relação ao Lund Mackay Score este foi apenas analisado pelo estudo Geavert 2013, tendo verificado uma diferença média de -4,7 pontos embora sem resultado estatisticamente significativo (P=0,06).

Figura 2

Diagrama de fluxo de estudos PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*



Mepolizumab

Os efeitos do mepolizumab foram avaliados nos estudos Gevaert 2011, Bachert 2017 e SYNAPSE¹⁸⁻²⁰, sendo que o parâmetro SNOT-22 foi avaliado pelos estudos Bachert 2017 e SYNAPSE e o NPS pelos estudos Gevaert 2011 e SYNAPSE. Nenhum estudo reportou dados válidos para análise em relação ao Lund Mackay Score.

Relativamente ao impacto na qualidade de vida, com o uso de mepolizumab verificou-se uma diferença média de -13.59 [(95% CI, -17.77, -9.42), (P<0,00001)] pontos no SNOT-22 nos estudos Bachert 2017 e SYNAPSE em comparação com o uso de placebo.

No que concerne à extensão da doença, com o uso de mepolizumab verificou-se uma diferença média de -0.85 [(95% CI, -1.16, -0.54), (P<0,00001)] pontos no NPS nos estudos Gevaert 2011 e SYNAPSE em comparação com o uso de placebo.

Benralizumab

Os efeitos do benralizumab foram avaliados nos estudos NCT03450083 e OSTRO^{21,22}, sendo que os três parâmetros (SNOT-22, NPS e Lund Mackay Score) foram todos avaliados pelos mesmos dois estudos.

Em termos de impacto na qualidade de vida, com o uso de benralizumab verificou-se uma diferença média de -6.57 [(95% CI, -12.20, 0.94), (P=0,02)] pontos no SNOT-22 nos estudos NCT03450083 e OSTRO em comparação com o uso de placebo.

Nos parâmetros da extensão da doença, com o uso de benralizumab verificou-se uma diferença média de -0.54 [(95% CI, -0.72, -0.35), (P<0,00001)] pontos no NPS e de -1.37 [(95% CI, -3.10, -0.37), (P=0,12)] pontos no Lund Mackay Score nos estudos NCT03450083 e OSTRO em comparação com o uso de placebo, embora o resultado do parâmetro Lund Mackay Score não seja estatisticamente significativo.

Efeitos Adversos

Na generalidade dos estudos a percentagem de efeitos adversos foi sobreponível tanto no grupo de tratamento como no grupo placebo. Em nenhum estudo foram reportados efeitos adversos graves associados ao tratamento.

Os efeitos adversos mais comuns foram nasofaringite, dor de cabeça e reações no local da injeção.

Em alguns estudos foram reportadas mortes durante o tratamento, mas nenhuma foi relacionada com o mesmo.

Custo-Benefício dos Medicamentos Biológicos

Luke Rudmik *et al.* realizaram um estudo em que a FESS seguida de tratamento médico pós operatório foi comparada com o tratamento médico continuado ("convencional") para a RSCcPN, sendo que foi concluído que a FESS era uma estratégia de tratamento mais custo-efetiva que a terapia médica continuada sozinha, tendo a FESS um custo total de 48,838.38\$ acoplado à produção de um total de 20.50 QALYs (*Quality Adjusted Life Year*) e a terapêutica médica sozinha um custo total de 28,948.98\$ associado a uma produção de 17.13 QALYs³². O custo acrescido da FESS comparado com a terapêutica médica continuada sozinha foi de 5,901.90\$ por QALY, sendo este um valor considerado aceitável num limite orçamental de 25.000\$ por QALY adicionado ao doente³². Num estudo diferente chegou-se à mesma conclusão, ficando provado com 95% de certeza que a FESS era uma hipótese mais custo efetiva num limite orçamental de 20.000\$³³.

Num estudo mais recente, George A. Scangas *et al.* realizaram uma análise custo-eficácia em que confrontaram a FESS com o uso do dupilumab usando o modelo económico de 10 estados de Markov. Nessa análise, um cohort com 197 doentes com RSCcPN que foram submetidos a FESS foram comparados com 293 doentes com RSCcPN dos ECRs LIBERTY SINUS 24 e LIBERTY SINUS 52¹⁴ submetidos a tratamento com dupilumab³⁴. Usando uma perspetiva temporal de 36 anos, George A. Scangas *et al.* verificaram que a

intervenção cirúrgica conseguiu um total de 9.80 QALYs com um custo de 50,436.99\$ ao passo que o tratamento com dupilumab obteve um total de 8.95 QALYs mas com um custo de 536,420.22\$³⁴. Isto levou os autores a concluírem que a terapêutica com dupilumab era não só extremamente mais cara, como tinha uma eficácia inferior em comparação com a FESS. George A. Scangas *et al.*, através de análises de sensibilidade unidirecionais, mostraram que, para qualquer custo anual do dupilumab acima de 855\$, a FESS é mais custo efetiva independentemente do número de cirurgias de revisão necessárias³⁴.

Discussão

A RSCcPN é uma doença crónica, que está presente em um número significativo de doentes com alta comorbilidade associada e características heterogéneas entre eles. Existe um grande número de doentes que permanecem com doença não controlada, apesar do uso de glicocorticoides tópicos e/ou orais, bem como após cirurgia. Nesta meta-análise, foi comparada a eficácia dos diferentes anticorpos monoclonais no controlo da doença refratária às terapêuticas convencionais.

O anticorpo que mais eficácia demonstrou foi o dupilumab. Quanto ao impacto na qualidade de vida, este anticorpo conseguiu reduzir às 24 semanas um total de -19.61 ($P < 0,00001$) pontos no SNOT-22 em comparação com o uso de placebo. Considerando que a escala SNOT-22 tem como diferença clinicamente significativa mínima um valor de 9 pontos¹¹, podemos concluir que este anticorpo monoclonal teve um impacto considerável na melhoria dos sintomas e qualidade de vida dos doentes. Com o prolongamento do estudo LIBERTY SINUS 52¹⁴ até às 52 semanas foi atingida uma diferença média -22.38 ($P < 0,00001$) pontos no SNOT-22, ou seja um resultado ainda melhor no longo prazo. No caso da extensão da doença, esta diferença entre o grupo em que foi descontinuado o tratamento às 24 semanas (-1.80 ($P < 0,00001$) pontos no NPS e -7.00 ($P < 0,00001$) pontos

no Lund Mackay Score) e o grupo em que foi continuado o tratamento até às 52 semanas (-2.34 (P<0,00001) pontos no NPS) também foi observada, o que pode indicar que ainda não foi atingido o potencial máximo da terapia monoclonal. Apesar de se verificar uma redução da extensão da doença, esta é ainda limitada, com persistência dos pólipos, não oferecendo por isso uma remissão completa dos mesmos. Além disso, nos doentes que descontinuaram o tratamento no LIBERTY SINUS 24¹⁴ após as 24 semanas, houve um ressurgimento/agravamento progressivo dos sintomas. Isto reflete uma necessidade de tratamento crónico, de forma contínua ou intermitente, com anticorpos monoclonais para que sejam mantidos os resultados.

Em relação aos restantes anticorpos monoclonais, também foram encontradas melhorias apesar de menos expressivas. Para isto pode contribuir o facto de que a quantidade, extensão populacional e tempo de intervenção dos estudos referentes ao omalizumab, mepolizumab e benralizumab ter sido consideravelmente mais baixa do que com o dupilumab. São por isso necessários mais estudos com maiores amostras populacionais e mais prolongados no tempo para caracterizar melhor o impacto destas novas terapias na RSCcPN.

No caso do impacto na qualidade de vida tanto o omalizumab, o mepolizumab como o benralizumab tiveram reduções no SNOT-22 significativas em comparação com o uso de placebo, ainda que inferiores relativamente ao dupilumab. No entanto, no caso do benralizumab o parâmetro SNOT-22 ficou abaixo da diferença clinicamente significativa mínima e mesmo no que concerne à extensão da doença os resultados apesar de significativos foram modestos, tendo se verificado apenas uma diferença média de -0.60 (P<0,00001) pontos no NPS em comparação com o uso de placebo.

Com o omalizumab verificou-se uma diferença média de -1.37 (P=0,004) pontos no NPS e com o mepolizumab uma diferença média de -0.85 (P<0,00001) pontos no NPS em comparação

com o uso de placebo. Apesar de terem tido mais eficácia do que o benralizumab, o impacto permanece pouco considerável face ao score mínimo de entrada para inclusão no estudo (NPS bilateral ≥ 5 , com uma pontuação ≥ 2 para cada narina). Os resultados da análise referente ao parâmetro Lund Mackay Score não foram avaliados nos estudos referentes ao mepolizumab.

Os resultados no caso do omalizumab e do benralizumab, embora não tenham sido estatisticamente significativos revelaram uma tendência para a redução do Lund Mackay Score, com uma diferença média de -4,7 pontos (P=0,06) no caso do omalizumab, e uma diferença média de -1.37 (P=0,12) pontos no caso do benralizumab, em comparação com o uso de placebo.

Um estudo publicado recentemente sobre esta temática, chegou às mesmas conclusões no que concerne ao Dupilumab como melhor escolha no controlo da RSCcPN. Neste estudo realçam ainda o Omalizumab como segundo melhor agente no controlo da doença e apontam o Mepolizumab como o anticorpo monoclonal com maior perfil de efeitos adversos³⁶.

O nosso estudo possui algumas limitações. Uma delas deve-se ao facto de que parece ainda não ter sido atingido um potencial máximo da terapia monoclonal o que reflete uma necessidade de estudos futuros mais alargados no tempo, para ter dados acerca de um eventual pico terapêutico, bem como de eventuais efeitos adversos de aparecimento mais tardio.

Não sabemos também até que ponto uma mudança do tipo de padrão inflamatório basal poderá ter impacto na pessoa e nos seus multissistemas, e que possíveis efeitos adversos possam daí advir.

Indicações dos Biológicos e análise custo eficácia do Dupilumab

Dos anticorpos estudados nos ECRs aqui referidos, apenas o benralizumab não tem indicação formal por parte da *Food and Drug Administration*²³ e *European Medicines*

Agency²⁴ como possível arma terapêutica para o controlo da RSCcPN. Todos os outros anticorpos monoclonais nomeadamente o dupilumab, omalizumab e mepolizumab têm neste momento indicação por parte da *Food and Drug Administration*²⁵⁻²⁷ e *European Medicines Agency*²⁸⁻³⁰ para o tratamento da RSCcPN severa não controlada apesar do uso de glicocorticoides sistémicos e/ou cirurgia.

Num mundo ideal, a saúde não teria um valor idealizado, no entanto, não podemos deixar de ter em consideração o preço dos tratamentos. Assim, cada terapia tem um valor associado em que o mesmo é definido como a sua qualidade dividida pelo seu custo³. Através do termo *Quality Adjusted Life Year (QALY)*, em que um QALY representa um ano de boa saúde ganho por um determinado indivíduo com a implementação da nova terapia a ser estudada, é possível quantificar o benefício de uma determinada intervenção através do número de QALY's adicionados por esta e, além disso, podemos estimar o valor da terapêutica usando o custo inerente a cada QALY adicionado à vida do doente^{3,31}.

Os resultados obtidos pela revisão efetuada levantam o problema das implicações económicas associadas ao uso destes novos medicamentos.

Se ninguém duvida do elevado impacto económico associado à RSCcPN, não se poderá deixar de questionar também qual o custo que estaremos disponíveis a suportar, enquanto sociedade, com os novos medicamentos biológicos, para conseguir efeitos terapêuticos ainda bastante limitados, nomeadamente em comparação com os

tratamentos “convencionais” médicos e cirúrgicos.

Critérios para uso de anticorpos monoclonais na RSCcPN

Com esta noção do custo envolvido nas terapêuticas biológicas associado ao seu potencial inovador para o controlo da RSCcPN, é imperioso que sejam bem classificados os doentes que poderiam beneficiar mais com esta terapêutica.

O *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA)*³⁵ organizou em 2019 uma reunião do conselho de especialistas multidisciplinar para discutir o posicionamento dos biológicos na RSCcPN. Nesta reunião chegaram ao consenso de que para um doente ter indicação terapêutica com biológicos seria necessário a presença de pólipos nasais bilaterais e, 3 ou 4 dos critérios apresentados na Tabela 3, consoante a presença ou ausência de cirurgia prévia respetivamente³⁵.

No entanto, quando um biológico é usado para tratamento, é fulcral avaliar a resposta do doente na tentativa de evitar tratamentos inapropriados e custos desnecessários. Assim, nesta mesma reunião, foi proposto que para ser considerada uma resposta aceitável à terapia biológica seria preciso avaliar a resposta a 5 critérios que se encontram apresentados na Tabela 2, após 1 ano de tratamento. Consoante o número de critérios satisfeitos, esta resposta seria classificada (ver Tabela 4) e caso não se verificasse resposta ao tratamento, este deveria ser descontinuado³⁵.

Tabela 3

Critérios para uso de terapia biológica em doentes com rinosinusite crónica com pólipos nasais.

Critérios	Presença de pólipos nasais bilaterais com história de cirurgia prévia	Presença de pólipos nasais bilaterais sem história de cirurgia prévia
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação tipo 2 • Pelo menos 2 cursos de glicocorticoides sistémicos no último ano • Impacto significativo na qualidade de vida • Perda de olfato significativa • Diagnóstico de asma 	3 critérios necessários	4 critérios necessários

Tabela 4

Critérios e classificação da resposta dos doentes com rinosinusite crónica com pólipos nasais à terapia biológica

Critérios	Classificação
<ul style="list-style-type: none"> • Redução do tamanho dos pólipos nasais • Redução da necessidade de glicocorticoides sistémicos • Aumento da qualidade de vida • Melhoria do olfato • Redução do impacto das comorbilidades 	<p>0 critérios – sem resposta</p> <p>1-2 critérios – resposta pobre</p> <p>3-4 critérios – resposta boa</p> <p>5 critérios – resposta excelente</p>

Conclusão

Nesta revisão sistemática conseguimos verificar que o dupilumab foi o anticorpo monoclonal com mais impacto, tanto na qualidade de vida como na extensão da doença, sendo necessários mais estudos no futuro para avaliar melhor o efeito a longo prazo destas novas terapêuticas. No entanto, dado o impacto económico que implica a sua aplicação é imperioso que se avalie de forma eficaz e eficiente quais os potenciais doentes que mais podem beneficiar com elas.

Conflito de Interesses

Rafaela Veloso Teles declara participar como membro do comitê científico de otorrinolaringologia que atualmente assessora a Astrazeneca em um projeto relacionado à asma grave. Os restantes autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

Referências bibliográficas

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 [Internet]. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600. Disponível em: https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_29.pdf
2. Veloso-Teles R, Roque-Farinha R, Buchwald C. Study of the etiopathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: focus on the host-environment interaction [master's thesis] [Covilhã, Portugal]: Universidade da Beira Interior; 2020. 150 p. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.6/10315>
3. Brown WC, Senior B. A Critical look at the efficacy and costs of biologic therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Apr 22;20(6):16. doi: 10.1007/s11882-020-00910-y.
4. Cerejeira R, Veloso-teles R, Lousan N, Moura CP. Prevalence of nasal polyps in Northern Portugal: a cadaver endoscopic study. *Rhinology*. 2014 Dec;52(4):386-9. doi: 10.4193/Rhinol4.016.
5. Veloso-teles R, Cerejeira R, Roque-farinha R, Buchwald C Von. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. *Rhinology*. 2018 Jun 1;56(2):99-105. doi: 10.4193/Rhin17.228
6. Veloso-teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: clinical outcome and predictive factors of recurrence. *Am J Rhinol Allergy*. 2017 Jan 1;31(1):56-62. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4402.
7. Dalziel K, Hons BHS, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyps: a systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol*. Sep-Oct 2006;20(5):506-19. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2923.
8. Willson TJ, Naclerio RM, Lee SE. Monoclonal antibodies for the treatment of nasal polyps. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017 May;37(2):357-367. doi: 10.1016/j.iac.2017.01.008.
9. Higgins JPT, Altman DG SJ. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J CM, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. version 5. 2017. p. 1–73. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
10. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009 Oct;34(5):447-54. doi: 10.1111/j.1749-4486.2009.01995.x.
11. Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM. et al. Investigating the minimal clinically important difference for SNOT-22 symptom domains in surgically managed chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Dec;7(12):1149-1155. doi: 10.1002/alr.22028.
12. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA. et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5 Suppl):S17-61. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.005.
13. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* [Internet]. 1993;31(4):183–4. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/15059640_Staging_in_Rhinosinusitis
14. 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 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
15. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE. et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595-605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
 16. 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 Feb 2;315(5):469-79. doi: 10.1001/jama.2015.19330.
 17. 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 Jan;131(1):110-6.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
 18. 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 Nov;128(5):989-95.e1-8. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.
 19. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):1141-1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
 20. Bachert C, Sousa 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 Oct;140(4):1024-1031.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044.
 21. Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2021 Jun;51(6):836-844. doi: 10.1111/cea.13852.
 22. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, Gevaert P, Heffler E, Hopkins C. et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Apr;149(4):1309-1317.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.030.
 23. FDA. FASENRA® (Benralizumab) Highlights of Prescribing Information [Internet]. Fda. 2019 [cited 2022 mar 31]. p. 23. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761070s0051bl.pdf
 24. EMA. Fansera : EPAR - Product Information [Internet]. Vol. 16, Netherlands Yearbook of International Law. 1985 [cited 2022 mar 31]. p. 51. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_en.pdf
 25. FDA. DUPIXENT® (Dupilumab) Highlights of Prescribing Information [Internet]. Fda. 2021 [cited 2022 mar 31]. p. 47. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761055s021s027s0331bl.pdf
 26. FDA. XOLAIR® (Omalizumab) Highlights of Prescribing Information [Internet]. Vol. 50, 2021 [cited 2022 mar 31]. p. 52. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103976s52391bl.pdf
 27. FDA. NUCALA® (Mepolizumab) Highlights of Prescribing Information [Internet]. 2019 [cited 2022 mar 31]. p. 41. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761122s008,125526s0191bl.pdf
 28. EMA. Dupixent: EPAR - Product Information [Internet]. Vol. 16, Netherlands Yearbook of International Law. 1985 [cited 2022 mar 31]. p. 171. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_en.pdf
 29. EMA. Xolair : EPAR - Product Information [Internet]. Vol. 16, Netherlands Yearbook of International Law. 1985 [cited 2022 mar 31]. p. 165. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_en.pdf
 30. EMA. Nucala : EPAR - Product Information [Internet]. Vol. 16, Netherlands Yearbook of International Law. 1985 [cited 2022 mar 31]. p. 62. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_en.pdf
 31. Weinstein MC, Torrance G, McGuire A. QALYs: The basics. *Value Health*. 2009 Mar;12 Suppl 1:S5-9. doi: 10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x.
 32. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, Schlosser RJ, Smith TL. Economic evaluation of endoscopic sinus surgery versus continued medical therapy for refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015 Jan;125(1):25-32. doi: 10.1002/lary.24916.
 33. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrime MG. et al. Cost utility analysis of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):E26-E33. doi: 10.1002/lary.28648.
 34. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrime MG. et al. Cost Utility analysis of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2021 Jan;131(1):E26-E33. doi: 10.1002/lary.28648.
 35. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J. et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875.
 36. Wu Q, Zhang Y, Kong W, Wang X, Yuan L, Zheng R. et al. Which is the best biologic for nasal polyps: Dupilumab, Omalizumab, or Mepolizumab? A network meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022;183(3):279-288. doi: 10.1159/000519228.

Tabela 1

Critérios de inclusão e principais características dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática com meta-análise

DUPILUMAB		
Estudo		BACHERT 2016
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	18-65
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Glicocorticoides intranasais durante pelo menos 8 semanas antes da triagem, com refratariedade ao tratamento; 53.3% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 63.3% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de controlo.
	NPS	NPS bilateral ≥ 5 (≥ 2 em cada narina)
Duração		16 semanas
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu como dose de carga 600mg de dupilumab subcutâneo, seguidos de 300mg todas as semanas durante 15 semanas; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo todas as semanas durante 16 semanas; Todos os grupos receberam 100 μ g de spray nasal de furoato de mometasona em cada narina, duas vezes ao dia, durante as 4 semanas de preparação e continuaram com doses estável durante o resto do estudo.
Número total de participantes no início de cada ensaio		60
Estudo		LIBERTY SINUS 24
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	≥ 18
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Glicocorticoides sistémicos nos últimos 2 anos (caso não estejam contraindicados); Cirurgia aos pólipos nasais prévia.
	NPS	NPS bilateral ≥ 5 (≥ 2 em cada narina)
Duração		24 semanas de tratamento e 24 semanas de seguimento
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 300mg de dupilumab subcutâneo a cada 2 semanas durante 24 semanas; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo a cada 2 semanas durante 24 semanas; Todos os grupos receberam 100 μ g de spray nasal de furoato de mometasona em cada narina, duas vezes ao dia, durante as 4 semanas de preparação e continuaram durante o resto do estudo.
Número total de participantes no início de cada ensaio		276
Estudo		LIBERTY SINUS 52
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	≥ 18
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Glicocorticoides sistémicos nos últimos 2 anos (caso não estejam contraindicados); Cirurgia aos pólipos nasais prévia.
	NPS	NPS bilateral ≥ 5 (≥ 2 em cada narina)
Duração		52 semanas
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 300mg de dupilumab subcutâneo a cada 2 semanas durante 24 semanas e posteriormente a cada 4 semanas até fazer um total de 52 semanas OU 300mg de dupilumab subcutâneo a cada 2 semanas durante 52 semanas; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo a cada 2 semanas durante 52 semanas; Todos os grupos receberam 100 μ g de spray nasal de furoato de mometasona em cada narina, duas vezes ao dia, durante as 4 semanas de preparação e continuaram durante o resto do estudo.
Número total de participantes no início de cada ensaio		276

MEPOLIZUMAB

Estudo		GEVAERT 2011
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	≥18
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Falência do tratamento médico convencional; 75% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 80% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de controlo.
	NPS	NPS bilateral: Média - 5.2 no grupo de intervenção; Média - 5.5 no grupo controlo.
Duração		8 semanas de tratamento e 40 semanas de seguimento
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 2 doses de 750mg de mepolizumab intravenoso administrados com 28 dias de diferença; O grupo controlo recebeu 2 doses de placebo intravenoso administrados com 28 dias de diferença.
Número total de participantes no início de cada ensaio		30
Estudo		BACHERT 2017
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	18-70
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Glicocorticoides intranasais durante pelo menos 3 meses e/ou regime curto de corticoides orais; Cirurgia aos pólipos nasais prévia.
	NPS	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)
Duração		24 semanas
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 750mg de mepolizumab intravenoso a cada 4 semanas durante 24 semanas; O grupo controlo recebeu placebo intravenoso a cada 4 semanas durante 24 semanas; Todos os grupos receberam 100µg de spray nasal diário de propionato de fluticasona em cada narina, durante 10 a 14 dias de preparação e continuaram durante o resto do estudo
Número total de participantes no início de cada ensaio		105
Estudo		SYNAPSE
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	≥18
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Glicocorticoides intranasais durante pelo menos 8 semanas antes da triagem; Cirurgia aos pólipos nasais prévia nos últimos 10 anos.
	NPS	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)
Duração		52 semanas
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 100mg de mepolizumab subcutâneo na coxa, abdómen ou braço a cada 4 semanas durante 52 semanas. O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo na coxa, abdómen ou braço a cada 4 semanas durante 52 semanas; Todos os grupos receberam spray nasal de furoato de mometasona.
Número total de participantes no início de cada ensaio		407

OMALIZUMAB

Estudo		GEVAERT 2013
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	≥18
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Rinossinusite crónica e asma comórbida há mais de 2 anos; 87% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 75% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de controlo.
	NPS	NPS bilateral: Média - 6 no grupo de intervenção; Média - 6 no grupo controlo.
Duração		16 semanas de tratamento e 4 semanas de seguimento
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu omalizumab subcutâneo. A dose e a frequência de dosagem (a cada 2 semanas ou a cada 4 semanas) do omalizumab foram baseadas nos níveis séricos totais de IgE e no peso corporal, com uma dose máxima de 375 mg; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo, com as mesmas instruções do grupo intervenção.
Número total de participantes no início de cada ensaio		23
Estudo		POLYP 1
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	18-75
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	RSCcPN com resposta inadequada ao tratamento médico convencional; 54.2% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 60.6% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de controlo.
	NPS	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)
Duração		24 semanas tratamento e 4 semanas de seguimento
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 75mg a 600mg de omalizumab subcutâneo a cada 2 a 4 semanas (com dose e frequência determinadas pelo nível sérico total de IgE e peso corporal) durante 24 semanas; O grupo controle recebeu placebo subcutâneo a cada 2 a 4 semanas (com dose e frequência determinadas pelo nível sérico total de IgE e peso corporal) durante 24 semanas; Todos os grupos receberam 200µg de spray nasal de furoato de mometasona duas vezes ao dia (ou uma vez ao dia se intolerante a um regime de duas vezes ao dia) durante os períodos de preparação e tratamento.
Número total de participantes no início de cada ensaio		138
Estudo		POLYP 2
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	18-75
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	RSCcPN com resposta inadequada ao tratamento médico convencional; 62.9% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de intervenção; 61.5% - ≥ 1 cirurgia prévia aos pólipos nasais no grupo de controlo.
	NPS	NPS bilateral ≥5 (≥ 2 em cada narina)
Duração		24 semanas tratamento e 4 semanas de seguimento
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 75mg a 600mg de omalizumab subcutâneo a cada 2 a 4 semanas (com dose e frequência determinadas pelo nível sérico total de IgE e peso corporal) durante 24 semanas; O grupo controle recebeu placebo subcutâneo a cada 2 a 4 semanas (com dose e frequência determinadas pelo nível sérico total de IgE e peso corporal) durante 24 semanas; Todos os grupos receberam 200µg de spray nasal de furoato de mometasona duas vezes ao dia (ou uma vez ao dia se intolerante a um regime de duas vezes ao dia) durante os períodos de preparação e tratamento.
Número total de participantes no início de cada ensaio		127

BENRALIZUMAB

Estudo		NCT03450083
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	18-75
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Pelo menos 1000mg de prednisolona oral (ou equivalente) durante os 12 meses prévios ao controlo dos sintomas; Pelo menos uma cirurgia aos pólipos nasais prévia.
	NPS	Pólipos nasais bilaterais severos com NPS bilateral ≥ 5
Duração		20 semanas
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 30mg de benralizumab subcutâneo; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo.
Número total de participantes no início de cada ensaio		24
Estudo		OSTRO
Critérios de Inclusão	População de Estudo	RSCcPN
	Idade	18-75
	Refratariedade ao tratamento com glicocorticoides, e/ou cirurgia prévia a pólipos nasais com recidiva	Pelo menos 1000mg de prednisolona oral (ou equivalente) durante os 12 meses prévios ao controlo dos sintomas; Pelo menos uma cirurgia aos pólipos nasais prévia.
	NPS	Pólipos nasais bilaterais severos com NPS bilateral ≥ 5
Duração		56 semanas
Protocolo de Intervenção		O grupo de intervenção recebeu 30mg de benralizumab subcutâneo a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e a cada 8 semanas nas últimas 5 doses; O grupo controlo recebeu placebo subcutâneo a cada 4 semanas nas primeiras 3 doses e a cada 8 semanas nas últimas 5 doses; Todos os grupos receberam 200 μ g de spray nasal de furoato de mometasona duas vezes ao dia em cada narina por um período mínimo de 4 semanas antes da randomização e ao longo do restante estudo.
Número total de participantes no início de cada ensaio		410

RSCcPN - rinosinusite crónica com pólipos nasais; NPS – Nasal Polyp Score

Tabela 2

Resultados da meta-análise em que se comparam os grupos intervenção e placebo dentro dos parâmetros avaliados como resposta á terapêutica com anticorpos monoclonais na rinossinite crónica com pólipos nasais.

Parâmetro Avaliado	Estudo ou Subgrupo	Grupo de Intervenção			Grupo de Placebo			Diferencia Média, VI, Aleatório, 95% IC
		Média	Desvio Padrão	Total Participantes	Média	Desvio Padrão	Total Participantes	
DUPILUMAB								
SNOT-22	Até às 24 semanas							
	Bachert 2016 (a)	12.8	11	30	30.2	19.6	30	-17.40 [-25.44,-9.36]
	LIBERTY SINUS 24	18.58	14.92	143	40.49	23.06	133	-21.91 [-26.53,-17.29]
	LIBERTY SINUS 52	23.89	23.89	295	42.16	23.26	153	-18.27 [-22.53,-14.01]
	Subtotal (95% IC)	468			316			-19.61 [-22.53,-16.69]
	Heterogeneidade: Tau ² =0.00; Chi ² =1.62, df=2 (P=0.,44); I ² =0% Teste para efeito geral: Z=13.17 (P<0.,00001)							
	Até às 52 semanas							
	LIBERTY SINUS 52	21.67	19.16	150	44.05	22.66	153	-22.38 [-27.10,-17.66]
	Subtotal (95% IC)	150			153			-22.38 [-27.10,-17.66]
	Heterogeneidade: Não aplicável Teste para efeito geral: Z=9.29 (P<0.,00001)							
Total (95% IC)	618			469			-20.38 [-22.86,-17.89]	
Heterogeneidade: Tau ² =0.00; Chi ² =2.58, df=3 (P=0.,46); I ² =0% Teste para efeito geral: Z=16.08 (P<0.,00001) Teste para diferenças entre subgrupos: Chi ² =0.96, df=1 (P=0.,33); I ² =0%								
NPS	Até às 24 semanas							
	Bachert 2016 (a)	4	1.9	30	5.4	1.5	30	-1.40 [-2.27,-0.53]
	LIBERTY SINUS 24	3.75	1.98	143	5.94	1.44	133	-2.19 [-2.60,-1.78]
	LIBERTY SINUS 52	4.46	1.89	295	6.09	1.19	153	-1.63 [-1.92,-1.34]
	Subtotal (95% IC)	468			316			-1.80 [-2.25,-1.35]
	Heterogeneidade: Tau ² =0.10; Chi ² =5.70, df=2 (P=0.,06); I ² =65% Teste para efeito geral: Z=7.87 (P<0.,00001)							
	Até às 52 semanas							
	LIBERTY SINUS 52	3.76	2.2	150	6.1	1.52	153	-2.34 [-2.77,-1.91]
	Subtotal (95% IC)	150			153			-2.34 [-2.77,-1.91]
	Heterogeneidade: Não aplicável Teste para efeito geral: Z=10.75 (P<0.,00001)							
Total (95% IC)	618			469			-1.94 [-2.36,-1.52]	
Heterogeneidade: Tau ² =0.12; Chi ² =10.73, df=3 (P=0.,01); I ² =72% Teste para efeito geral: Z=9.10 (P<0.,00001) Teste para diferenças entre subgrupos: Chi ² =2.94, df=1 (P=0.,09); I ² =65.9%								
Lund Mackay Score	Até às 24 semanas							
	Bachert 2016 (a)	9.4	5.1	30	17.9	5.7	30	-8.50 [-11.24,-5.76]
	LIBERTY SINUS 24	10.89	4.82	143	18.97	4.51	133	-8.08 [-9.18,-6.98]
	LIBERTY SINUS 52	12.86	3.87	295	17.73	3.81	153	-4.87 [-5.62,-4.12]
	Subtotal (95% IC)	468			316			-7.00 [-9.61,-4.39]
	Heterogeneidade: Tau ² =4.64; Chi ² =25.69, df=2 (P<0.,00001); I ² =92% Teste para efeito geral: Z=5.25 (P<0.,00001)							
Total (95% IC)	468			316			-7.00 [-9.61,-4.39]	
Heterogeneidade: Tau ² =4.64; Chi ² =25.69, df=2 (P<0.,00001); I ² =92% Teste para efeito geral: Z=5.25 (P<0.,00001) Teste para diferenças entre subgrupos: Não aplicável								

Parâmetro Avaliado	Estudo ou Subgrupo	Grupo de Intervenção			Grupo de Placebo			Diferença Média, VI, Aleatório, 95% IC
		Média	Desvio Padrão	Total Participantes	Média	Desvio Padrão	Total Participantes	
OMALIZUMAB								
SNOT-22	POLYP 1 (b,c)	-24.7	17.06	72	-8.58	16.9	66	-16.12 [-21.79,-10.45]
	POLYP 2 (b,c)	-21.59	17.72	62	-6.55	17.66	65	-15.04 [-21.20,-8.88]
	Total (95% IC)	134			131			-15.62 [-19.79,-11.45]
	Heterogeneidade: Tau ² =0.00; Chi ² =0.06, df=1 (P=0,80); I ² =0% Teste para efeito geral: Z=7.34 (P<0,00001)							
NPS	Gevaert 2013 (b,d)	-2.67	1.55	15	-0.12	0.03	8	-2.55 [-3.33,-1.77]
	POLYP 1 (b,c)	-1.08	1.36	72	0.06	1.3	66	-1.14 [-1.58,-0.70]
	POLYP 2 (b,c)	-0.9	1.34	62	-0.31	1.29	65	-0.59 [-1.05,-0.13]
	Total (95% IC)	149			139			-1.37 [-2.30,-0.44]
Heterogeneidade: Tau ² =0.59; Chi ² =17.91, df=2 (P=0,0001); I ² =89% Teste para efeito geral: Z=2.89 (P=0,004)								
Lund Mackay Score	Gevaert 2013 (d)	-13.6	4.33	15	18.3	6.32	8	-4.70 [-9.60,0.20]
	Total (95% IC)	15			8			-4.70 [-9.60,0.20]
Heterogeneidade: Não Aplicável Teste para efeito geral: Z=1.88 (P=0,06)								
MEPOLIZUMAB								
SNOT-22	Quadrado mínimo médio							
	Bachert 2017 (e)	27.19	22.12	54	40.4	24.59	51	-13.21 [-22.17,-4.25]
	Subtotal (95% IC)	54			51			-13.21 [-22.17,-4.25]
	Heterogeneidade: Não Aplicável Teste para efeito geral: Z=2.89 (P=0,004)							
	Média							
	SYNAPSE (b)	-29.4	24.67	206	-15.7	23.93	201	-13.70 [-18.42,-8.98]
	Subtotal (95% IC)	206			201			-13.70 [-18.42,-8.98]
	Heterogeneidade: Não Aplicável Teste para efeito geral: Z=5.69 (P<0,00001)							
	Total (95% IC)	260			252			-13.59 [-17.77,-9.42]
	Heterogeneidade: Tau ² =0.00; Chi ² =0.01, df=1 (P=0,92); I ² =0% Teste para efeito geral: Z=6.38 (P<0,00001) Teste para diferenças entre subgrupos: Chi ² =0.01, df=1 (P=0,92); I ² =0%							
NPS	Gevaert 2011 (b)	-1.3	1.72	20	0	0.94	10	-1.30 [-2.25,-0.35]
	SYNAPSE (b)	-0.9	1.9	206	-0.1	1.46	201	-0.80 [-1.13,-0.47]
	Total (95% IC)	226			211			-0.85 [-1.16,-0.54]
Heterogeneidade: Tau ² =0.00; Chi ² =0.95, df=1 (P=0,33); I ² =0% Teste para efeito geral: Z=5.38 (P<0,00001)								

Parâmetro Avaliado	Estudo ou Subgrupo	Grupo de Intervenção			Grupo de Placebo			Diferença Média, VI, Aleatório, 95% IC
		Média	Desvio Padrão	Total Participantes	Média	Desvio Padrão	Total Participantes	
BENRALIZUMAB								
SNOT-22	NCT03450083 (b)	-19.2	2.6	12	-14.6	20.1	12	-4.60 [-16.07,6.87]
	OSTRO (b)	-15.1	33.55	207	-7.9	33.22	203	-7.20 [-13.66,-0.74]
	Total (95% IC)	219			215			-6.57 [-12.20,0.94]
	Heterogeneidade: Tau ² =0.00; Chi ² =0.15, df=1 (P=0.,70); I ² =0% Teste para efeito geral: Z=2.29 (P=0.,02)							
NPS	NCT03450083 (b)	-0.9	0.2	12	-0.3	0.3	12	-0.60 [-0.80,-0.40]
	OSTRO (b)	-0.22	1.76	207	0.18	1.44	203	-0.40 [-0.71,-0.09]
	Total (95% IC)	219			215			-0.54 [-0.72,-0.35]
	Heterogeneidade: Tau ² =0.00; Chi ² =1.11, df=1 (P=0.,29); I ² =10% Teste para efeito geral: Z=5.74 (P<0.,00001)							
Lund Mackay Score	NCT03450083 (b,c)	-4.2	2.69	12	-1.6	2.94	12	-2.60 [-4.85,-0.35]
	OSTRO (b)	-0.93	5.06	207	-0.2	4.2	203	-0.73 [-1.63,0.17]
	Total (95% IC)	219			215			-1.37 [-3.10,0.37]
	Heterogeneidade: Tau ² =0.98; Chi ² =2.28, df=1 (P=0.,13); I ² =56% Teste para efeito geral: Z=1.54 (P=0.,12)							

SNOT-22 – Sino Nasal Outcome Test-22; NPS – Nasal Polyp Score

VI – Variância Inversa

IC – Intervalo de Confiança

(a) – 16 semanas de seguimento;

(b) – Mudança da linha de base;

(c) – Desvio padrão calculado a partir do erro padrão;

(d) – Desvio padrão calculado a partir do valor-P;

(e) – Desvio padrão calculado a partir do intervalo de confiança;