

Biópsia na rinossinusite crónica com pólipos nasais (RSCcPN) – quando, como e porquê?

Artigo Revisão

Autores

Margarida Bulha

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro

Sofia Cales

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro

Miguel Padrão

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro

Diogo V. Dias

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro

Isa Eloi

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro

Sandra Augusto

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro

Luísa Azevedo

Unidade Local de Saúde da Região de Aveiro

Correspondência:

Margarida Bulha
guidabulha@gmail.com

Artigo recebido a 8 de Abril de 2025.
Aceite para publicação a 3 de Setembro de 2025.

Resumo

Objetivos: Avaliar o impacto da neutrofilia tecidual na resposta ao dupilumab em doentes com RSCcPN severa, não controlada.

Desenho do Estudo: Estudo retrospectivo em 23 doentes sob dupilumab e corticoterapia intranasal, avaliados em *baseline* e aos 6 meses.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo, com avaliação de 23 doentes sob dupilumab. Registaram-se Imunoglobulina E (IgE) total e eosinofilia sistémicas, neutrofilia e eosinofilia teciduais. Avaliaram-se SinoNasal Outcome Test (SNOT-22), Escala Visual Analógica Total Sintomas (EVATS), Score Polipose Nasal (SPN), Barcelona Smell Test (BAST-24), Score Congestão Nasal (SCN) e Score Perda do Olfato (SPO).

Resultados: A média de neutrófilos teciduais foi 2 ± 2.3 com uma variação de 0 a 8 por campo. A neutrofilia tecidual correlacionou-se com a variação do SPO ($r=0.464$, $p=0.034$). Houve correlações entre eosinofilia e neutrofilia teciduais ($r=0.595$, $p=0.004$) e entre neutrofilia tecidual e IgE total sistémica ($r=0.548$, $p=0.010$).

Conclusões: A biópsia nasal é relevante na avaliação inflamatória da RSCcPN. A neutrofilia tecidual parece associar-se a menor melhoria do SPO, sugerindo menor resposta ao dupilumab. Estudos adicionais são necessários.

Palavras-chave: Pólipos nasais, neutrófilos, eosinófilos, rinossinusite, biológicos

Introdução

A Rinossinusite Crónica com Pólipos Nasais (RSCcPN) é uma patologia inflamatória da mucosa nasal e dos seios perinasais que, por definição, é caracterizada pela presença de pólipos nasais. A sua sintomatologia persistente de obstrução nasal, rinorreia e perturbação do olfato afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes¹. Trata-se de uma patologia com elevada taxa de recorrência, apesar da otimização da terapêutica médica e cirúrgica. A RSCcPN pode ser classificada de acordo

com o perfil inflamatório predominante, distinguindo-se essencialmente dois tipos principais: inflamação tipo 1, mediada por Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) e interferon-gama, com predomínio de neutrófilos e inflamação tipo 2, associada a inflamação eosinofílica¹. A inflamação tipo 2, presente em mais de 80% da população ocidental, caracteriza-se pelo aumento da produção de citocinas como interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, levando à ativação e infiltração de eosinófilos na mucosa nasossinusal¹. Este é o perfil inflamatório que tem demonstrado melhor resposta à terapêutica com Dupilumab – inibidor de IL-4 e IL-13. Além destes perfis distintos, têm vindo a ser descritos padrões inflamatórios mistos¹, nos quais tanto eosinófilos como neutrófilos estão presentes em diferentes proporções. Nestes casos, o papel da infiltração de neutrófilos na patogénese da RSCcPN permanece amplamente desconhecido. Tem-se postulado a hipótese de que a presença de neutrófilos possa estar associada a um padrão de cronicidade^{2,3} e de maior resistência ao tratamento com agentes biológicos, como o dupilumab⁴. Tendo em conta que a presença de neutrófilos tem sido associada a uma menor resposta ao tratamento com dupilumab, a caracterização detalhada do infiltrado inflamatório, em particular da neutrofilia tecidual, torna-se essencial. O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência do número de neutrófilos teciduais no padrão de resistência ao tratamento com dupilumab em doentes com RSCcPN severa e não controlada e tentar determinar se uma maior infiltração neutrofílica tecidual está associada a uma menor resposta terapêutica e a um maior grau de resistência ao dupilumab.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo que incluiu 23 doentes com idade superior a 18 anos, com RSCcPN severa e não controlada. O diagnóstico consistiu no cumprimento de critérios clínicos – obstrução nasal, rinorreia anterior e/ou posterior e/ou pressão facial com duração superior a 12 semanas – e

endoscópicos – presença de polipose nasal – ou imagiológicos, de acordo com as diretrizes internacionais. Todos os doentes apresentavam sintomas persistentes e não controlados com terapêutica médica e cirúrgica previamente instituída e preenchiam indicação formal para terapêutica com dupilumab segundo os critérios EPOS/EUFOREA – pelo menos três dos seguintes – necessidade de dois ou mais ciclos de corticoterapia no último ano, diagnóstico de asma com necessidade de terapêutica inaladora regular, evidência de inflamação tipo 2 (eosinofilia sistémica $>150 \text{ céls}/\mu\text{L}$ ou IgE total sistémica $>100 \text{ UI/mL}$), alterações significativas do olfato (hiposmia ou anosmia), impacto relevante na qualidade de vida.

Todos os participantes foram sujeitos a um exame objetivo completo que incluiu sempre endoscopia nasal com biópsia tanto de pólipos nasais como do corneto médio, realizada após um período mínimo de um mês desde o último ciclo de corticoterapia sistémica. A avaliação clínica e laboratorial foi realizada em dois momentos: antes do início do tratamento (baseline) e após seis meses de terapêutica com dupilumab. As variáveis analisadas incluíram eosinofilia, neutrofilia e imunoglobulina E (IgE) total sistémicas avaliadas por exame analítico e eosinofilia e neutrofilia teciduais, determinadas por biópsia do pólipo nasal e do corneto médio, com quantificação por Campo de Grande Ampliação (CGA)¹ das células inflamatórias, sempre pelo mesmo anatomopatologista, de modo a minimizar a variabilidade interpessoal. Adicionalmente, foram aplicados instrumentos subjetivos e objetivos validados para a avaliação da sintomatologia e da função olfativa, que se encontram descritos na tabela 1.

A análise estatística foi realizada com Python (versão 3.12.3) e os pacotes matplotlib (versão 3.10.0), openpyxl (versão 3.2.0), seaborn (versão 0.3.2), pandas (versão 2.2.3) e scipy (versão 1.15.0). Consideraram-se estatisticamente significativos os valores com $p < 0,05$.

Resultados

A amostra do estudo foi constituída por 23 doentes, com uma mediana de idade de 57 anos (mínima 32 anos e máxima 79 anos); sendo 51% (n=12) do sexo masculino e 49% (n=11) do sexo feminino. A caracterização histopatológica revelou uma média de neutrófilos teciduais de $2 \pm 2,3$ por CGA, com valores a variar entre 0 e 8 neutrófilos por CGA. Quanto aos eosinófilos teciduais, a sua média foi de $29 \pm 34,6$ por CGA, com valores a variar entre 0 e 100 eosinófilos por CGA. Na análise de correlação, observou-se uma associação positiva e estatisticamente significativa entre a neutrofilia tecidual e a variação do Score da Perda do Olfato (SPO) ao longo do seguimento ($r = 0.464$, $p = 0.034$) (figura 1).

Embora sem significância estatística, foram observadas tendências positivas entre a neutrofilia tecidual e a variação do Score de Polipose Nasal (SPN) ($r(19) = 0,100$; $p = 0,666$) (figura 2), do Barcelona Smell Test 24 (BAST-

Tabela 1 Instrumentos objetivos e subjetivos para classificação de disfunção olfativa	
SNOT-22	Sino-Nasal Outcome Test
EVATS	Escala Visual Analógica Total de Sintomas
SPN	Score de Polipose Nasal
BAST-24	Barcelona Smell Test - 24
SCN	Score de Congestão Nasal
SPO	Score da Perda do Olfato

Figura 1
Relação entre neutrófilos teciduais e variação SPO

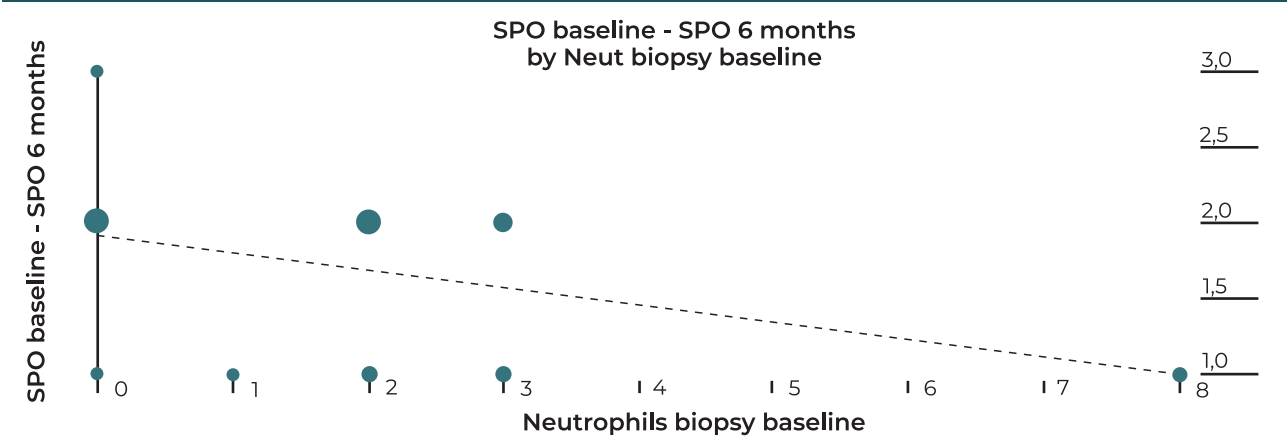


Figura 2
Relação entre neutrófilos teciduais e variação

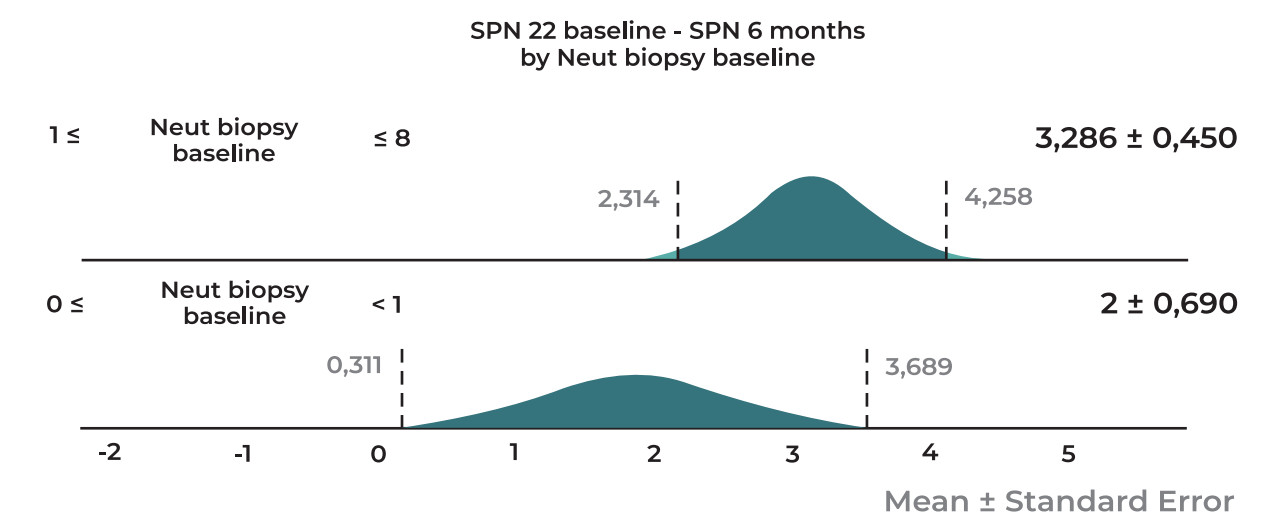


Figura 3
Relação entre neutrófilos teciduais e variação BAST-24

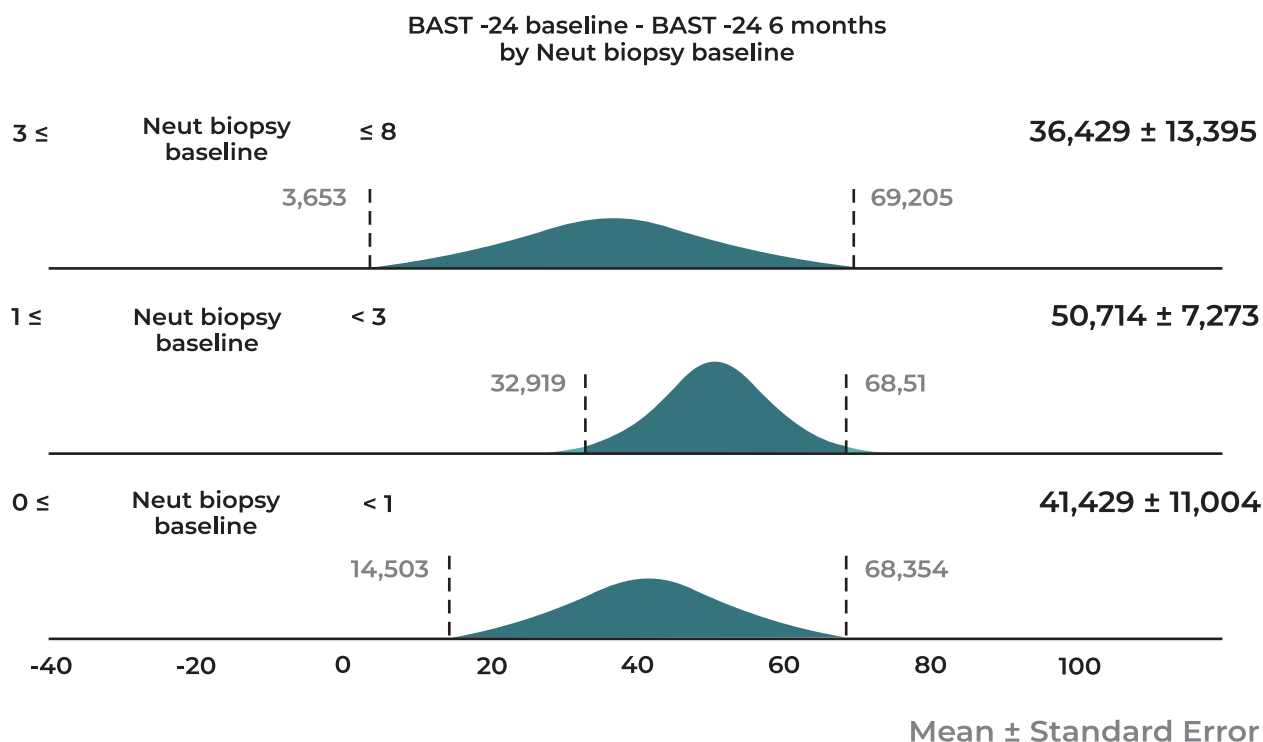
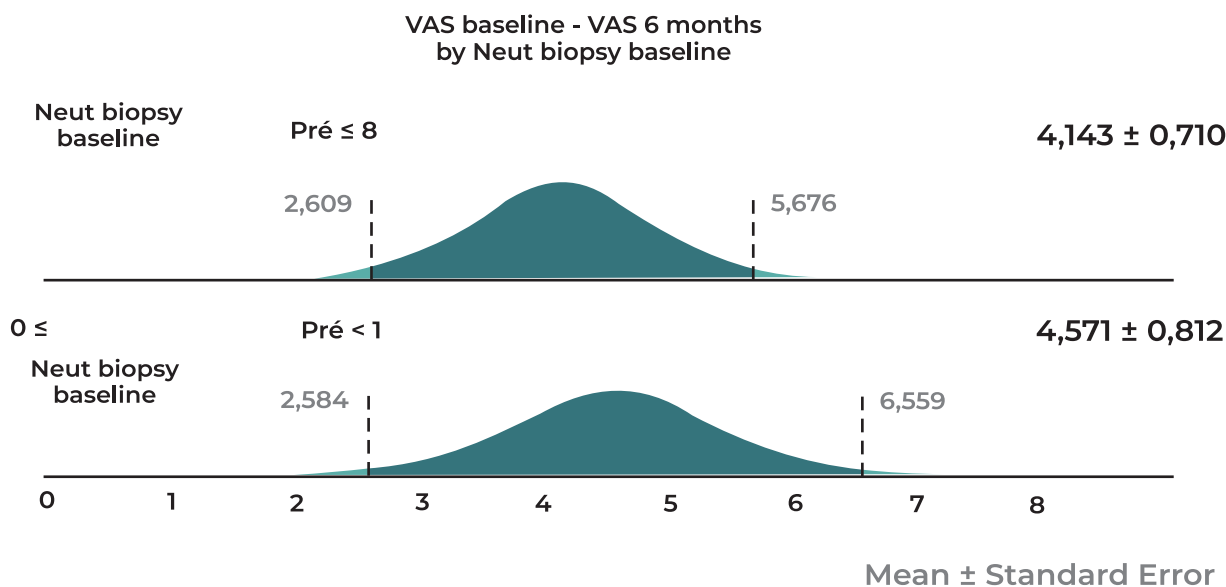


Figura 4
Relação entre neutrófilos teciduais e variação VASTS



24) ($r(19) = 0,116$; $p = 0,616$) (figura 3) e da Escala Visual Analógica Total de Sintomas (EVATS) ($r = 0,293$; $p = 0,772$) (figura 4). Por outro lado, registaram-se tendências negativas entre a neutrofilia tecidual e a variação do Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) ($r(19) = -0,241$;

$p = 0,292$) (figura 5) e do Score de Congestão Nasal (SCN) ($r(19) = -0,038$; $p = 0,870$) (figura 6), sem significado estatístico. Verificou-se ainda uma correlação direta e estatisticamente significativa entre eosinofilia e neutrofilia tecidual ($r = 0,595$, $p = 0,004$) (figura 7), bem

Figura 5
Relação entre neutrófilos teciduais e variação SNOT-22

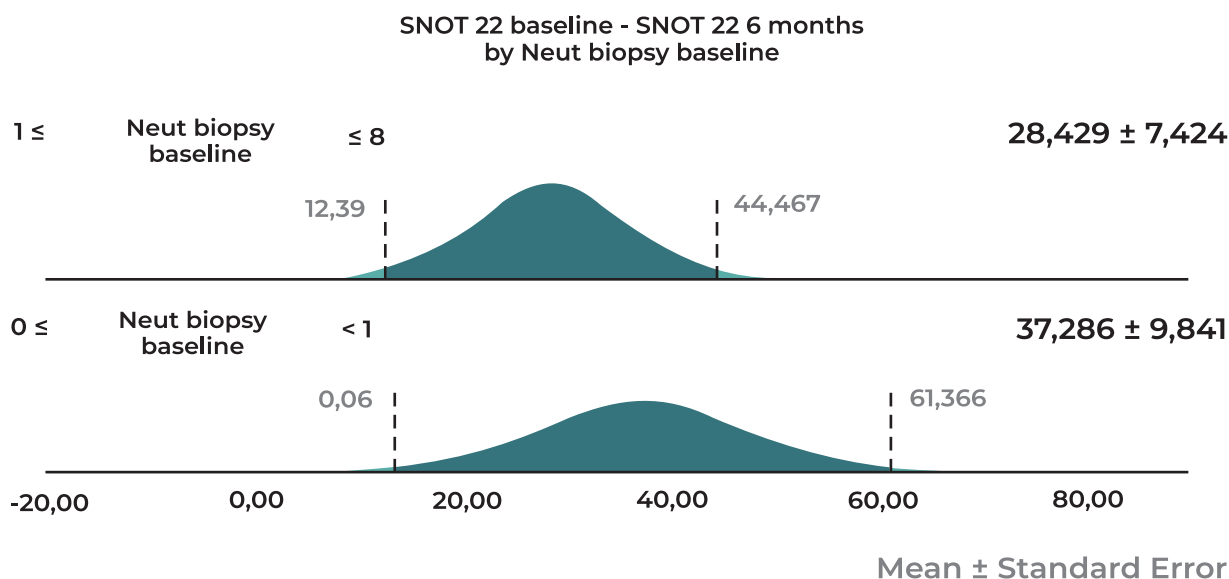
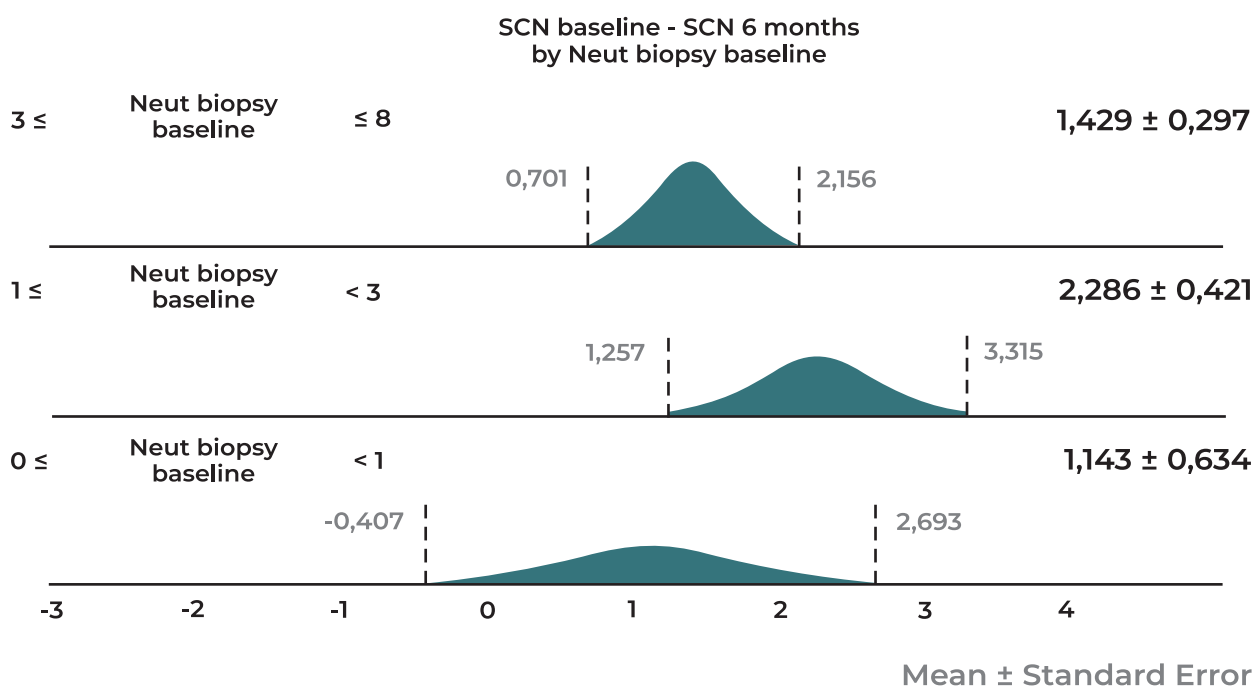


Figura 6
Relação entre neutrófilos teciduais e variação SCN



como entre neutrofilia tecidual e os níveis sistêmicos de imunoglobulina E (IgE) total ($r = 0.548$, $p = 0.010$) (figura 8).

Discussão

A caracterização do infiltrado inflamatório na RSCcPN tem vindo a assumir um papel crescente na definição de abordagens terapêuticas

individualizadas. Estudos recentes sugerem que a presença de um infiltrado neutrofílico pode estar associada a uma menor melhoria sintomática, a piores *outcomes* e a uma maior resistência ao tratamento com dupilumab. O presente estudo teve como objetivo avaliar a concordância entre os achados na nossa prática clínica e esta tendência emergente

Figura 7
Relação entre neutrófilos e eosinófilos teciduais

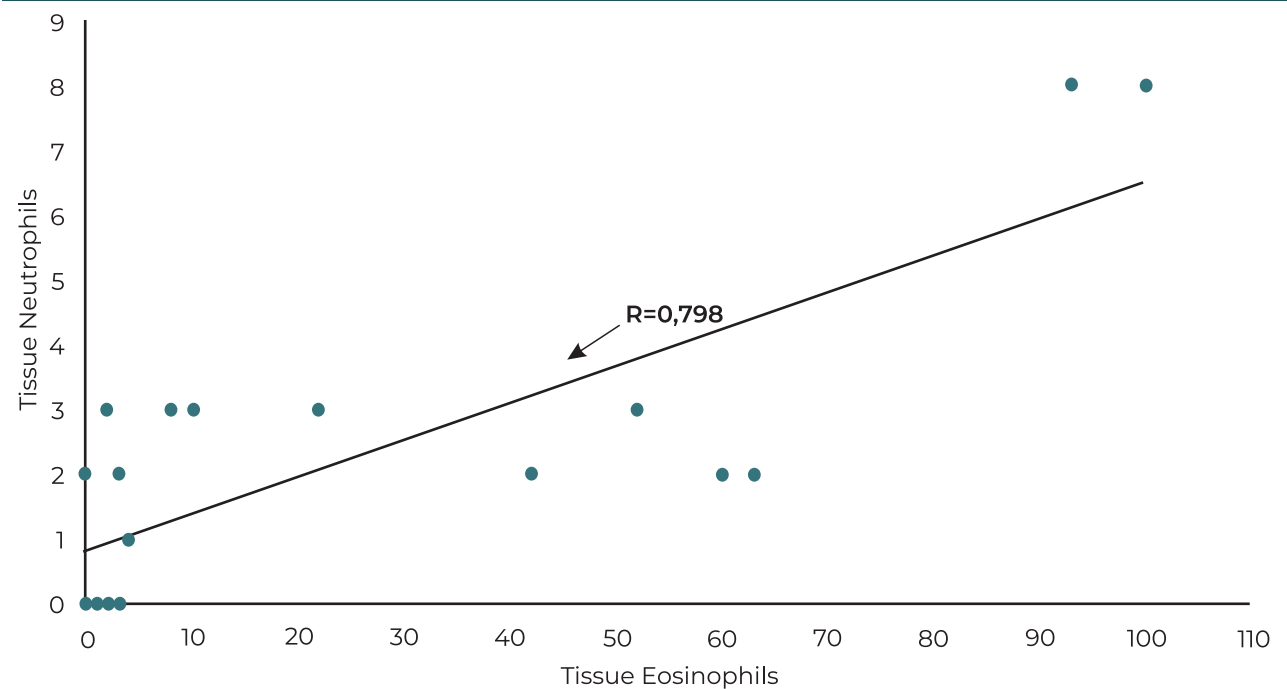
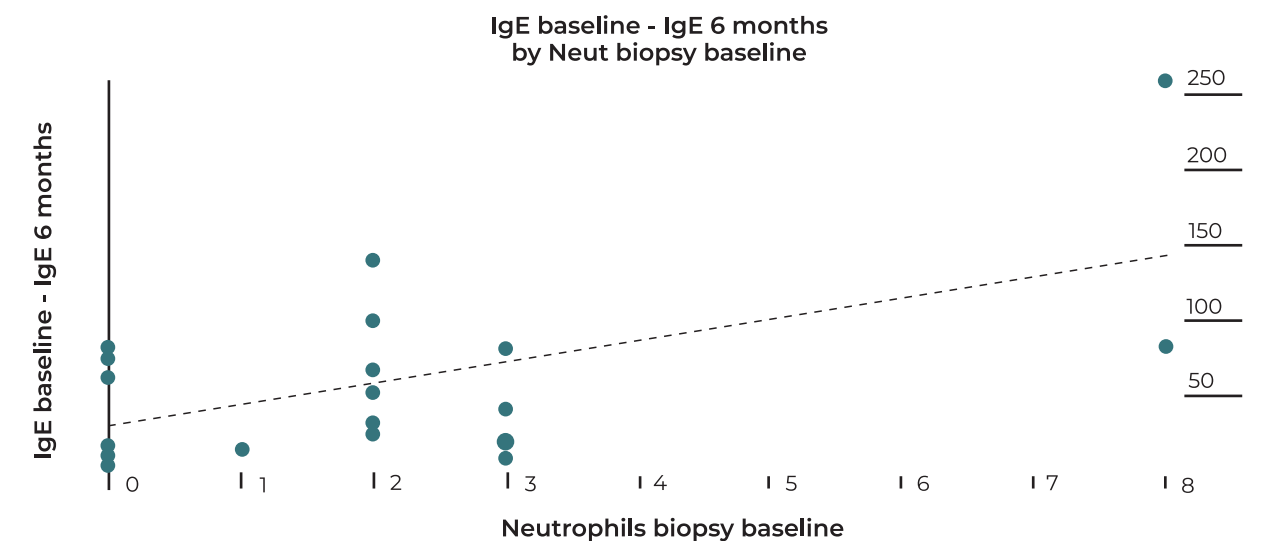


Figura 8
Relação entre neutrófilos teciduais e variação de IgE total sistêmica



na literatura, explorando a relação entre a infiltração neutrofílica e eosinofílica teciduais e a resposta terapêutica ao dupilumab. Os resultados sugerem que a infiltração neutrofílica pode desempenhar um papel relevante na resposta ao tratamento. Foi identificada uma correlação positiva significativa entre a neutrofilia e a eosinofilia teciduais ($r = 0,595$; $p = 0,004$), sugerindo que a

inflamação na RSCcPN pode frequentemente apresentar um padrão misto, onde neutrófilos e eosinófilos coexistem. Esta coexistência pode indicar que a polarização clássica entre inflamação tipo 2 (eosinofílica) e tipo 1 (neutrofílica) pode não ser tão rígida como anteriormente considerado. Adicionalmente, verificou-se uma associação positiva significativa com a variação da IgE total

sistêmica ($r = 0,548$; $p = 0,010$), reforçando a hipótese de que a inflamação na RSCcPN pode envolver múltiplos mediadores imunológicos, para além da resposta eosinofílica clássica.

No que respeita aos desfechos clínicos, a neutrofilia tecidual mostrou uma correlação significativa com a variação do SPO ($r = 0,464$; $p = 0,034$). Este achado sugere que doentes com maior infiltração neutrofílica apresentam uma menor recuperação olfativa comparativamente à avaliação após seis meses de tratamento com dupilumab. A fisiopatologia subjacente pode envolver um papel mais resistente da inflamação neutrofílica na regeneração do neuroepitélio olfativo, nomeadamente pela presença de TNF- α , um aspeto já sugerido noutro estudo⁷. Embora as restantes correlações não tenham atingido significância estatística, observaram-se tendências que podem ter relevância clínica. A associação positiva entre neutrofilia tecidual e a variação do SPN e BAST-24 poderá refletir uma menor regressão da polipose e recuperação olfativa menos marcada. Por outro lado, as correlações negativas com o SNOT-22 e SCN levantam a hipótese de uma resposta sintomática menos favorável em doentes com maior infiltração neutrofílica. Importa, no entanto, sublinhar que estas observações devem ser interpretadas com cautela. Levanta-se a hipótese de que estas tendências possam vir a revelar-se relevantes em estudos futuros com maior dimensão amostral e maior poder estatístico.

Conclusão

A biópsia nasal tem vindo a assumir um papel crescente na avaliação dos doentes RSCcPN, sendo fundamental uma análise detalhada do infiltrado inflamatório. Com o avanço das terapêuticas biológicas, a distinção entre padrões eosinofílicos, neutrofílicos e mistos pode contribuir para uma abordagem mais personalizada na decisão terapêutica, com o objetivo final de melhorar os *outcomes* clínicos dos doentes. Os resultados deste estudo sugerem que a presença de neutrófilos no tecido pode estar associada a

um padrão de menor resposta ao dupilumab, particularmente na recuperação do olfato. Embora o dupilumab seja altamente eficaz na modulação da inflamação tipo 2, estes dados levantam a hipótese de que a inflamação neutrofílica pode representar um fator de resistência terapêutica. Assim, a avaliação detalhada do infiltrado inflamatório nos pólipos nasais e mucosa pode ser útil para prever a resposta ao tratamento e, potencialmente, identificar subgrupos de doentes que poderiam beneficiar de estratégias terapêuticas adicionais ou combinadas, bem como caminhar para a individualização, com uma terapêutica dirigida. Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. A biópsia nasal é uma amostra localizada e pode não refletir com precisão o infiltrado inflamatório de toda a mucosa nasossinusal, devido à sua heterogeneidade. O tamanho reduzido da amostra limita a generalização dos resultados e a força estatística das conclusões. Serão necessários estudos prospetivos com maior número de doentes para melhor compreender o papel da neutrofilia na resposta ao dupilumab e para definir abordagens terapêuticas alternativas. Isto poderá ajudar a identificar preditores de resposta em doentes com inflamação mista ou predominantemente neutrofílica, contribuindo para uma terapêutica mais individualizada.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

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. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Xie X, Wang P, Jin M, Wang Y, Qi L, Wu C. et al. IL-1 β -induced epithelial cell and fibroblast transdifferentiation promotes neutrophil recruitment in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Nat Commun*. 2024 Oct 22;15(1):9101. doi: 10.1038/s41467-024-53307-0.
3. Lin YT, Tsai MH, Su YY, Huang SC. Comparison of cytokine expression and disease severity between plasma cell-dominant and eosinophil-dominant patients in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024 May 21;20(1):34. doi: 10.1186/s13223-024-00896-6.
4. Habenbacher M, Moser U, Abaira A, Kiss P, Holzmeister C, Pock J. et al. Investigation of blood count-based inflammatory biomarkers as predictors of response to dupilumab treatment in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Pharmaceutics*. 2024 Oct 25;16(11):1370. doi: 10.3390/pharmaceutics16111370.
5. Delemarre T, Holtappels G, De Ruyck N, Zhang N, Nauwynck H, Bachert C. et al. A substantial neutrophilic inflammation as regular part of severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan;147(1):179-188.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.036.
6. Delemarre T, Bachert C. Neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023 Feb 1;23(1):14-21. doi: 10.1097/ACI.0000000000000868.
7. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. *J Neurosci*. 2010 Feb 10;30(6):2324-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4507-09.2010.