

# 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

### 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  $2 \pm 2.3$  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 doentes<sup>1</sup>. 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

**Correspondência:**

Margarida Bulha

guidabulha@gmail.com

Artigo recebido a 8 de Abril de 2025.

Aceite para publicação a 3 de Setembro de 2025.

com o perfil inflamatório predominante, distinguindo-se essencialmente dois tipos principais: inflamação tipo 1, mediada por Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferão-gama, com predomínio de neutrófilos e inflamação tipo 2, associada a inflamação eosinofílica<sup>1</sup>. 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 nasossinusal<sup>1</sup>. 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 mistos<sup>1</sup>, nos quais tanto eosinófilos como neutrófilos estão presentes em diferentes proporções. Nestes casos, o papel da infiltração de neutrófilos na patogénesis da RSCcPN permanece amplamente desconhecido. Tem-se postulado a hipótese de que a presença de neutrófilos possa estar associada a um padrão de cronicidade<sup>2,3</sup> e de maior resistência ao tratamento com agentes biológicos, como o dupilumab<sup>4</sup>. 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  $>150\text{ cél}/\mu\text{L}$  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 pólio nasal e do corneto médio, com quantificação por Campo de Grande Ampliação (CGA)<sup>1</sup> das células inflamatórias, sempre pelo mesmo anatomo-patologista, 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

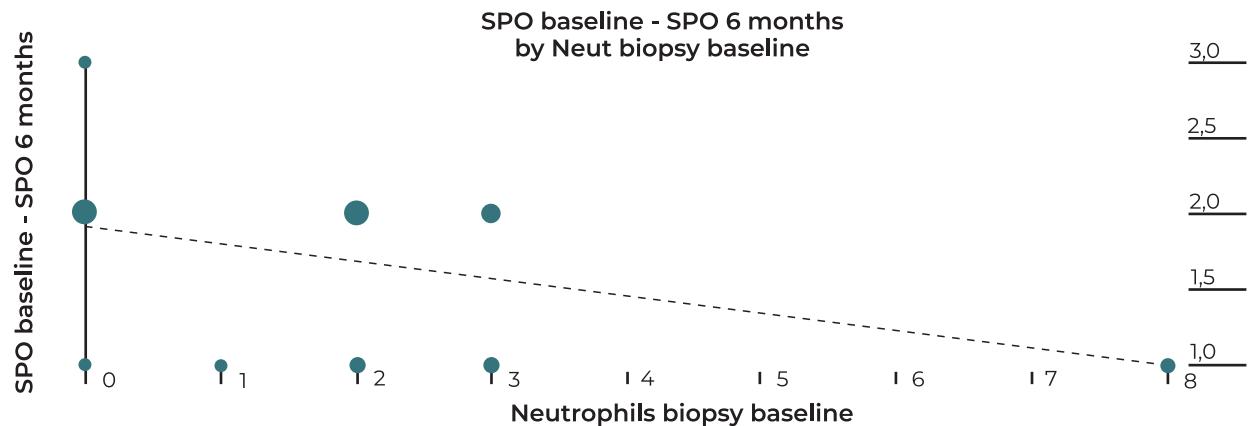
A amostra do estudo foi constituída por 23 doentes, com uma mediana de idade de 57 anos (mínima 32 anos e máxima 79 anos); sendo 51% (n=12) do sexo masculino e 49% (n=11) do sexo feminino. A caracterização histopatológica revelou uma média de neutrófilos teciduais de  $2 \pm 2,3$  por CGA, com valores 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-

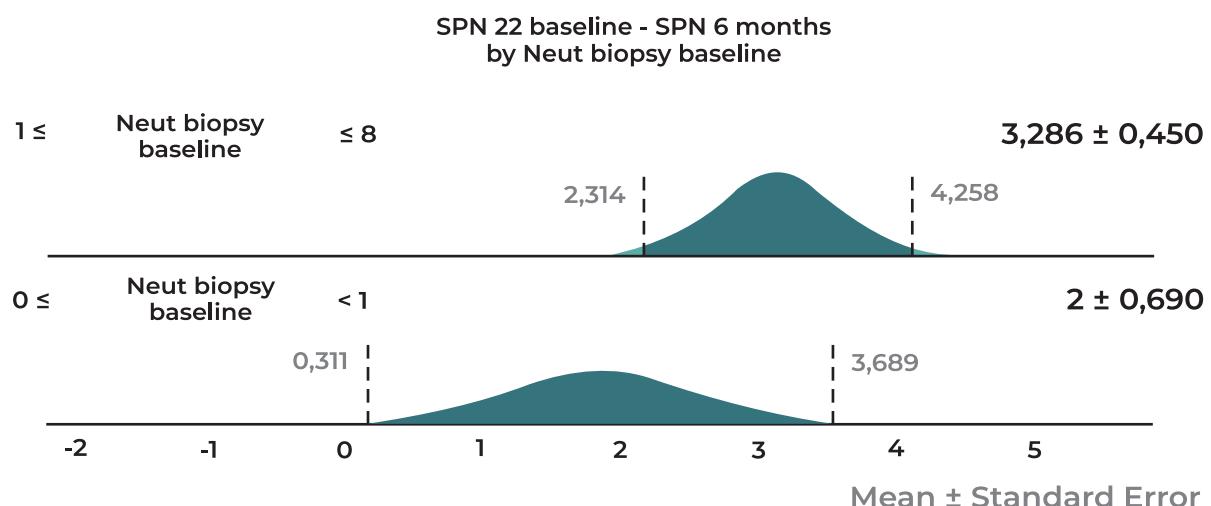
**Tabela 1**  
Instrumentos objetivos e subjetivos para classificação de disfunção olfativa

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

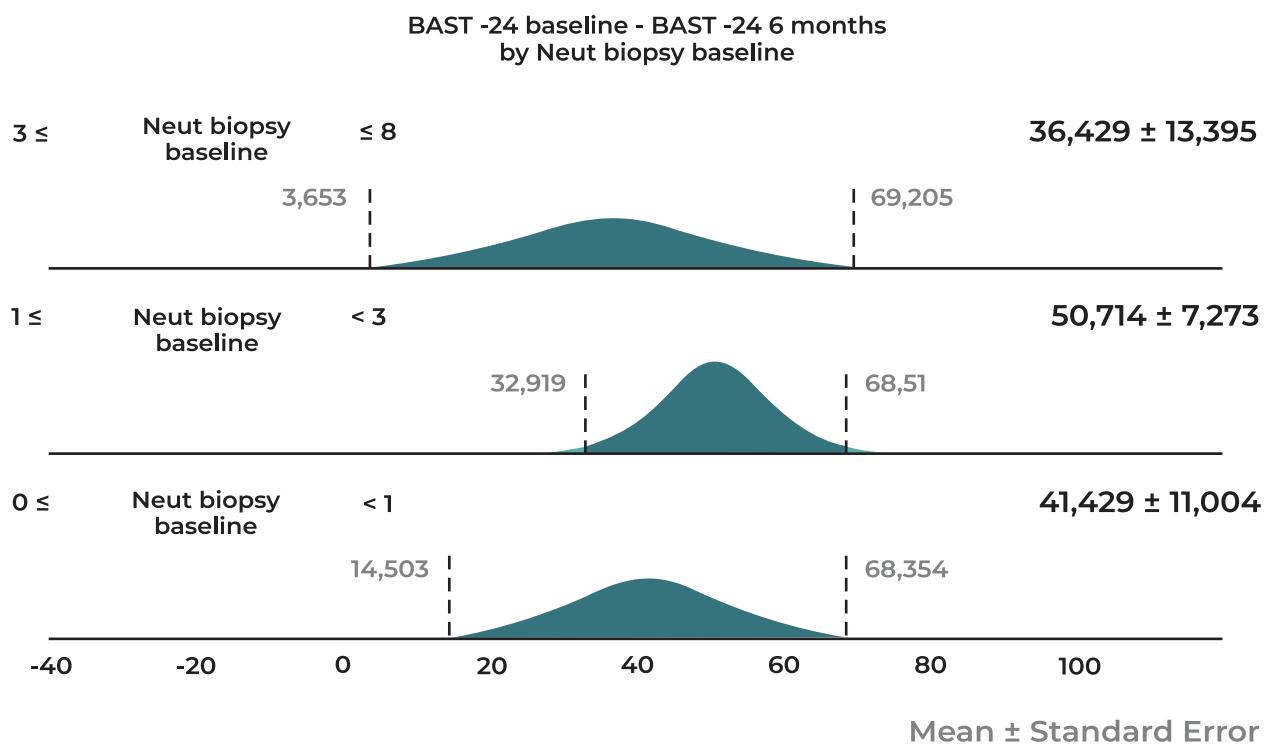
**Figura 1**  
Relação entre neutrófilos teciduais e variação SPO



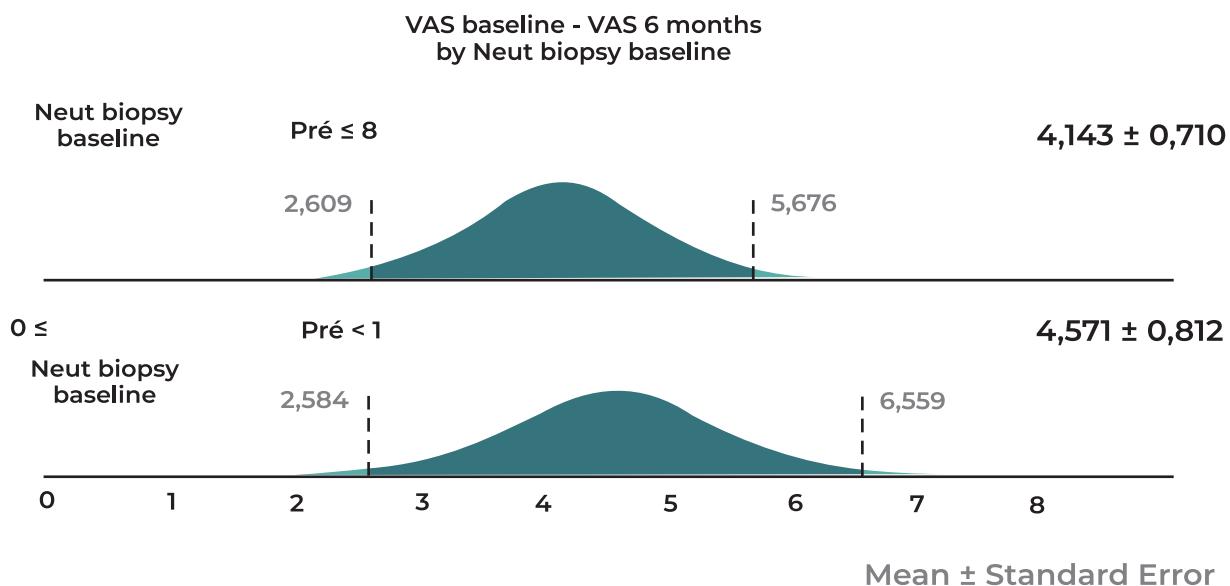
**Figura 2**  
Relação entre neutrófilos teciduais e variação



**Figura 3**  
Relação entre neutrófilos teciduais e variação BAST-24



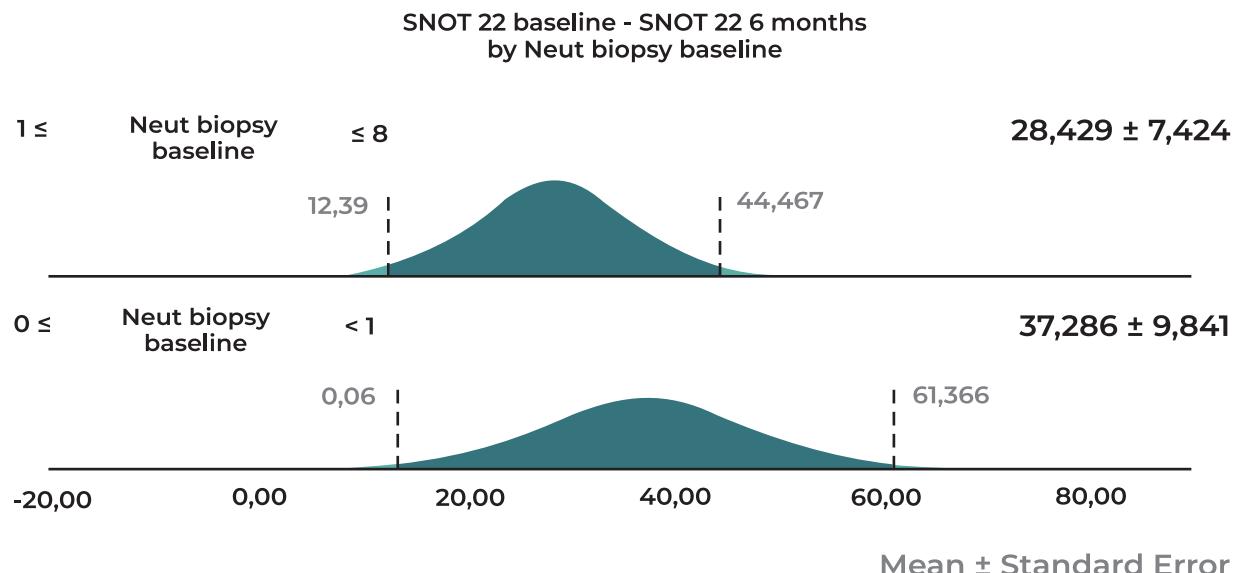
**Figura 4**  
Relação entre neutrófilos teciduais e variação VASTS



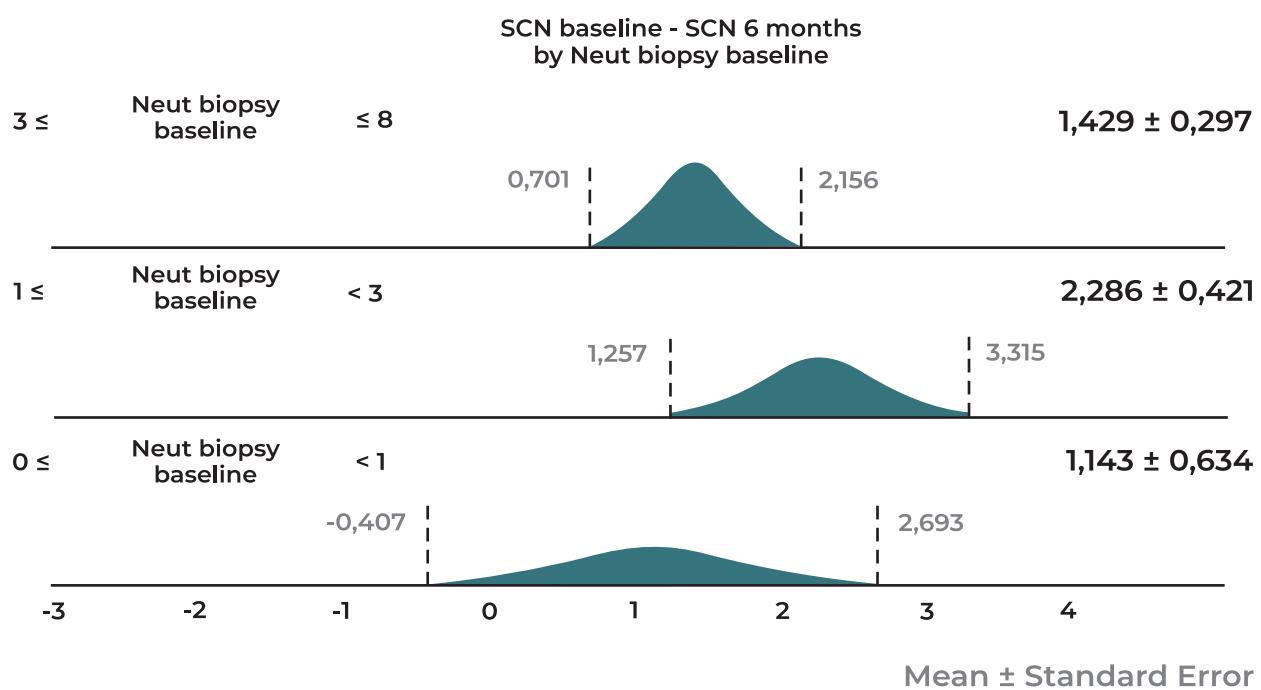
24) ( $r(19) = 0,116$ ;  $p = 0,616$ ) (figura 3) e da Escala Visual Analógica Total de Sintomas (EVATS) ( $r = 0,293$ ;  $p = 0,772$ ) (figura 4). Por outro lado, registaram-se tendências negativas entre a neutrofilia tecidual e a variação do Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) ( $r(19) = -0,241$ ;

$p = 0,292$ ) (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



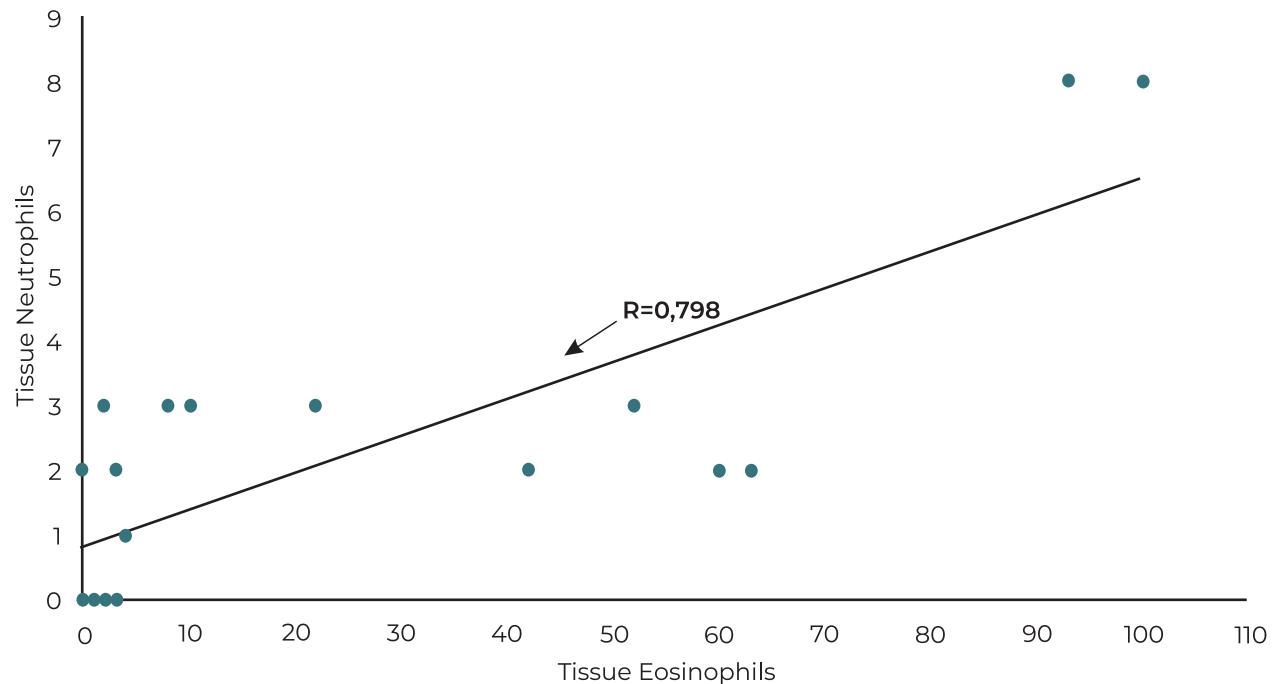
como entre neutrofilia tecidual e os níveis sistêmicos de imunoglobulina E (IgE) total ( $r = 0,548$ ,  $p = 0,010$ ) (figura 8).

## Discussão

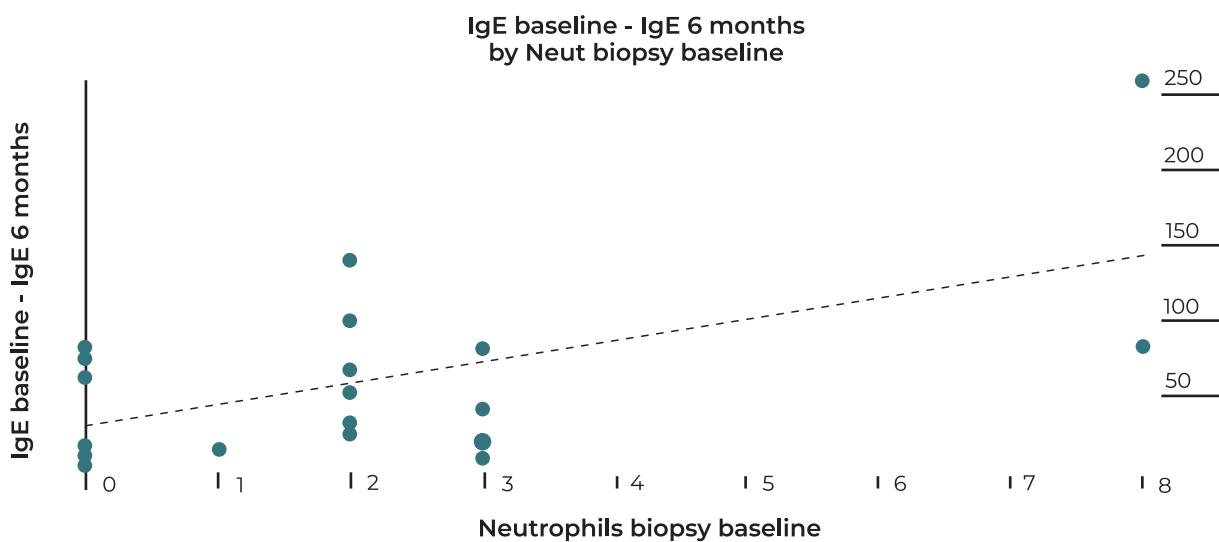
A caracterização do infiltrado inflamatório na RSCcPN tem vindo a assumir um papel crescente na definição de abordagens terapêuticas

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 sistémica



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

sistémica ( $r = 0,548$ ;  $p = 0,010$ ), 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- $\alpha$ , um aspeto já sugerido noutro estudo<sup>7</sup>. 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 prospectivos 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 declararam que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

## Confidencialidade dos dados

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

## Proteção de pessoas e animais

Os autores declararam 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 $\beta$ -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, Nauwijnck 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.