

Correlação entre os níveis das interleucinas 1, 3 e 5 e a fisiopatologia da polipose nasossinusal

Artigo Original

Recebido em 12/05/2008

Aprovado em 12/08/2008

Correlation between interleucin 1, 3 and 5 levels and pathophysiology of nasal poliposis

Murillo Lobato¹, Carlos Alberto Herrerias de Campos², Carlos Augusto de Campos³, José Eduardo Lutaif Dolci⁴

1) Mestrando (Médico Otorrinolaringologista)

2) Doutor (Professor Adjunto)

3) Mestrando (Médico Otorrinolaringologista)

4) Doutor (Professor adjunto)

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Santa casa de São Paulo.

Endereço para correspondência: Tv. Mauriti, nº 3269 apto 1504^a, Marco, Belém-Pará, CEP: 66085-360. Email: murillolobato@ig.com.br

RESUMO

Introdução: A polipose nasossinusal é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal cuja fisiopatologia ainda é motivo de muita controvérsia. **Objetivo:** Mediante uma revisão sistemática da literatura, estabelecer relações entre os níveis de interleucina 1,3 e 5 e a fisiopatologia da polipose nasossinusal. **Resultados:** De uma forma geral, os trabalhos analisados neste estudo apresentam conclusões muito contraditórias. **Método:** A pesquisa foi realizada por meio de busca eletrônica realizada nos seguintes bases de dados eletrônicos: LILACS, MEDLINE e COCHRANE, utilizando-se as palavras-chave previamente selecionadas em algumas edições das revistas Laryngoscope, Rhinology e Head and Neck Surgery. Foi também realizada uma revisão das teses da UNIFESP, FCMSC-SP e da USP. **Resultados** Na revisão bibliográfica realizada observou-se que há uma correlação positiva entre os níveis de IL 1 e a PN, no entanto os mecanismos dessa correlação não foram esmiuçados nos artigos pesquisados. A correlação entre os níveis de IL 3 e a PN mostrou-se bastante contraditória nesta pesquisa, visto que em alguns estudos esta se confirma e em outros não. A IL 5 nos pareceu ser a chave para a elucidação da eosinofilia na PN. **Conclusão:** Segundo os artigos estudados, observamos ocorrer opiniões contraditórias entre a relação das IL-1 e IL-3 e a fisiopatologia da PN. No entanto, a maioria dos autores concorda haver a existência de uma relação direta entre a IL-5 e a fisiopatologia desta doença.

Palavras-chave: Pólipos nasais/fisiopatologia; Interleucina-1; Interleucina-3; . Interleucina-5; Biologia molecular

SUMMARY

Introduction: The nasal polyposis is a chronic inflammatory disease of the nasal mucosa whose pathophysiology is still cause for great controversy. **Objective:** Through a systematic review of literature, linking the levels of interleukin 1.3 and 5 and pathophysiology of nasal polyposis. **Results:** In general, work examined in this study have very contradictory conclusions. **Method:** The study was conducted through electronic search conducted in the following electronic databases: LILACS, MEDLINE and Cochrane, using the keywords previously selected in some editions of the journal Laryngoscope, Rhinology and Head and Neck Surgery. It was also carried out a review of the thesis of UNIFESP, FCMSC-SP and the USP. **Results** In the literature review conducted it was observed that there is a positive correlation between levels of IL 1 and NP, however the mechanisms that link were not exhaustive analyzed in the Articles searched. The correlation between levels of IL 3 and PN proved to be quite contradictory in this research, because in some studies it confirms and in others not. The IL 5 seemed to be the key to the elucidation of the eosinophilia in PN. **Conclusion:** According to the articles studied, we observed occur views of the relationship between IL-1 and IL-3 and pathophysiology of PN. However, most authors agree that there is no direct relationship between the IL-5 and pathophysiology of this disease.

Keywords: nasal polyps / pathophysiology; Interleukin-1; Interleukin-3; . Interleukin-5; Molecular Biology.

INTRODUÇÃO

Os avanços na área de biologia molecular revolucionaram a Medicina e o estudo das doenças nas últimas décadas. A importância de se identificar diferentes mediadores inflamatórios na fisiopatologia de doenças inflamatórias crônicas está diretamente ligada ao desenvolvimento de condutas terapêuticas mais específicas.

A PN é uma doença inflamatória crônica envolvendo as fossas nasais e os seios paranasais, sendo caracterizada pela presença de uma massa edematosa (Figuras 1 e 2) que pode resultar em obstrução nasal, diminuição do olfato, rinosinusites, distúrbios do sono entre outros sintomas. Em muitas situações, prejudica a qualidade de vida e pode até, em raras ocasiões, evoluir com graves complicações.

A incidência da PN na população geral é de cerca de 1 a 4%, sendo mais freqüente no sexo masculino, em uma proporção de 2 a 4:1 (Figueiredo, 2003)¹.

A exata fisiopatologia da PN ainda permanece desconhecida e ao longo dos anos várias hipóteses surgiram. Trabalhos sugeriram uma etiologia infecciosa em sua gênese (Skillern, 1991)²; No entanto, há quem defenda uma teoria alérgica (Caplin et al, 1971)³ sendo esta aceita durante muitos anos. Apesar da freqüência de sinais e sintomas clínicos como prurido e espirros, além de exames revelarem histamina, IgE elevadas, eosinofilia tecidual e mastócitos degranulados, a alergia não é considerada um fator importante na fisiopatologia desta doença. Em estudos (Caplin et al, 1971; Settiane, 1996)^{3,4} realizados com 3000 pacientes atópicos, apenas 0,5% apresentavam PN. Outros trabalhos mostram incidência em pacientes atópicos entre 0,1 a 5% (Settiane, 1996 e 1997)^{4,5}, valores esses iguais aos da população em geral. No entanto, pacientes que apresentam alergia e PN associadas manifestam um índice maior de recorrência da doença após sua remoção cirúrgica (Figueiredo, 2003)¹.

A PN está freqüentemente associada a outras doenças, ocorrendo com maior freqüência em pacientes asmáticos não alérgicos numa proporção de 20 a 70% (Settiane, 1996)⁴ e em pacientes com intolerância a aspirina (Bachert et al, 2003)⁶. Aproximadamente 40 a 80% dos pacientes com intolerância a aspirina possuem PN e aproximadamente 15% dos pacientes com PN apresentam intolerância a aspirina (Bachert et al, 2003)⁶.

A síndrome de Kartagener consiste em uma alteração genética rara, com uma incidência de 1:20000 nascimentos, em que ocorre uma malformação ciliar, caracterizando-se por rinosinusite crônica, situs inversus e PN (Rossman et al, 1984; Atzelius, 1986)^{7,8}. Cerca de 40% dos pacientes com discinesia ciliar primária apresentam PN. Outra doença freqüentemente associada à PN é a fibrose cística, na qual cerca de 10% das crianças e 50% dos adultos apresentam-se com PN (Mygind et al, 2000)⁹.

Cerca de 85% dos pacientes com rinosinusite fúngica alérgica apresentam PN, nos quais a infiltração eosinofílica constitui a característica mais marcante (Settiane, 1997)⁵ (Figuras 3 e 4).

Entre outras doenças relacionadas à PN encontramos a Síndrome de Churg-Strauss (Settiane, 1996)⁴, na qual existe intolerância ao álcool e onde cerca de 50% dos pacientes apresentam PN (Maran, Lund, 1990)¹⁰ e a Síndrome de Young, caracterizada por rinosinusite crônica, azoospermia e PN (Frenkiel, Small, 1991)¹¹.

Eyermann (1927)¹² descreveu pela primeira vez a presença de eosinófilos na secreção nasal, sendo originalmente relacionada a um fator alérgico. No entanto, posteriormente outro estudo (Maran, Lund, 1990)¹⁰ descreveu a rinite eosinofílica não alérgica (RENA), na qual os pacientes demonstraram história negativa de alergia, teste cutâneo e RAST negativos e níveis elevados de eosinófilos na secreção nasal. Cerca de 19% dos pacientes com RENA apresentaram PN (Moneret et al, 1993; Schiavino et al, 1997)^{13,14}.

Baseada em características histológicas (Stoop, Bewenga 1993)¹⁵, a PN é classificada em quatro subtipos: tipo I-eosinofílico (86%) (Drake-Lee, 1987)¹⁶; Tipo II-fibrótico (7%) (com numerosos linfócitos e neutrófilos e poucos eosinófilos), encontrado freqüentemente em pacientes com discinesias ciliares, fibrose cística e Síndrome de Young (Maran, Lund, 1990; Settiane, 1996; Grevers, Stammberger, 1998)^{10,4,17} Tipo III-seromucoso e tipo IV-com estroma atípico.

A abundante quantidade de eosinófilos (cerca de 80% a 90% das células encontradas no infiltrado inflamatório crônico dos pólipos) em pacientes com PN parece ser a chave para o entendimento de sua fisiopatologia (Drake-Lee, 1987)¹⁶.

As interleucinas desempenham um importante papel na gênese e manutenção de todos os processos inflamatórios, em que praticamente todas interagem entre si através de complexos mecanismos atuando em diversos pontos da cascata inflamatória levando à resolução da mesma ou, em alguns casos, a perpetuação do processo (Abbas et al, 2000)¹⁸. Dentre todas as interleucinas as IL-1, IL-3 e principalmente a IL-5 têm sido foco de muitos estudos na literatura.

REVISÃO DE LITERATURA

Teoria sobre a gênese da polipose nasossinusal

O primeiro relato sobre PN data do Egito antigo. Na Grécia, Hipócrates, definiu esta doença como um distúrbio dos quatro humores, teoria esta que vigorou por todo o Império Romano e Idade Média (Blumstein, 1966)¹⁹.

Com o Renascimento, a PN passou a ser analisada como uma neoplasia. Zuckerkandl (1892) apud Voeguels (2002)²⁰ descreveu a etiologia da PN mediante achados de necropsia.

Em 1907, Young²¹ foi o primeiro a relacionar a presença de pólipos nasais com alergia, originando assim a teoria alérgica. Rosenstein (1979) apud Ponikau et al (1999)²², em estudos histológicos de pacientes atópicos, observou a presença de um extenso infiltrado de eosinófilos.

Norlander et al (1996)²³ concluíram que a formação dos pólipos seria em decorrência de uma reação inflamatória contínua contra vários microorganismos.

Bernstein et al (1997)²⁴, observaram que no epitélio dos pólipos ocorria um aumento na absorção de sódio, resultando em alterações nos canais de sódio e cloro.

Ponikau et al (1999)²² detectaram a presença de fungos na secreção nasal de pacientes com PN.

Hosemann et al (1990)²⁵, em um artigo de revisão de literatura, afirmam que a PN possui várias etiologias distintas.

Ricchetti et al (2002)²⁶ descreveram que a etiologia fúngica seria responsável por 47% dos casos de PN.

O Sistema Imunológico

O sistema imune reconhece a presença de um fator agressor, seja ele bactéria, vírus, fungos ou agentes inalantes tóxicos, pelo uso das assim chamadas “moléculas de reconhecimento”. Algumas dessas moléculas estão livres na circulação e outras são proteínas receptoras presentes nas células do sistema imune. As células responsáveis pela resposta imune são, principalmente, os glóbulos brancos ou leucócitos que compreendem várias células: Dentre elas, encontram-se os linfócitos, os polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos) e as plaquetas, entre outras (Abbas et al, 2000)¹⁸.

Esses autores afirmam que os linfócitos se dividem em células do tipo B, células do tipo T e linfócito grande granular (LGG). Os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos e produzem os anticorpos circulantes. Os linfócitos T e os LGG geram seus efeitos quer pela liberação de fatores solúveis, conhecidos como citocinas, que emitem sinais para outras células, quer por interações diretas célula a célula.

A citocina é um termo genérico empregado para designar um grupo muito extenso de moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes. Todas as citocinas são proteínas ou peptídeos. As diferentes citocinas podem ser enquadradas em diferentes categorias e aquelas produzidas pelos leucócitos são chamadas de linfocinas. As principais citocinas são: os interferons, as interleucinas, os fatores estimuladores de colônias e os fatores de necrose tumoral (TNF α , TNF β e TGF) (Abbas et al, 2000)¹⁸.

Os interferons são moléculas particularmente importantes na limitação da propagação de processos infecciosos e inflamatórios, por meio de seus grupos IFN α , IFN β e IFN γ , e geralmente são produzidos durante a fase inicial de agressão (Abbas et al, 2000)¹⁸.

As interleucinas constituem um grande grupo de citocinas (IL-1 a IL-17), e podem agir de forma autócrina (na própria célula produtora da citocina) ou parácrina (nas células vizinhas). A produção destas moléculas é transitória e altamente controlada, e elas agem ligando-se a receptores específicos na membrana celular, estabelecendo uma cascata que leva à indução, ao favorecimento, ou à inibição de inúmeros eventos. Primeiramente, as citocinas induzem a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, que por sua vez induzem a fixação frouxa dos leucócitos e o início

do deslocamento ao longo do endotélio. Na segunda fase, as quimiocinas (citocinas quimiotáticas) liberadas pelas células nos tecidos e ligadas à superfície endotelial, ativam os leucócitos. Na última etapa, os leucócitos aderentes transmigram por meio do endotélio para os tecidos (Abbas et al, 2000)¹⁸. Os fatores estimuladores de colônias estão diretamente envolvidos na divisão e diferenciação de células tronco na medula óssea e dos precursores dos leucócitos sanguíneos (Abbas et al, 2000)¹⁸.

Esses mesmos autores também afirmam que os fatores de necrose tumoral possuem uma variedade de funções, mas são particularmente importantes nas reações inflamatórias e citotóxicas.

Os granulócitos polimorfonucleares (freqüentemente conhecidos como “granulócitos” ou “PMN”) representam cerca de 60% a 70% dos leucócitos sanguíneos totais. Os PMN podem aderir às células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, de onde também podem extravasar, deixando a circulação. A adesão é mediada por receptores para polimorfonucleares e seus ligantes na célula endotelial (moléculas de adesão), e é promovida por químio atraentes (Abbas et al, 2000)¹⁸.

A migração dos leucócitos é controlada pelas moléculas de adesão presentes no endotélio vascular e nos leucócitos. A expressão de moléculas de adesão e sua afinidade funcional variam conforme o tipo celular e se a célula foi ativada por antígeno, citocinas ou interações celulares. Os receptores variam entre as populações leucocitárias, de modo que determinados agentes quimiotáticos atuam seletivamente em determinados tipos celulares. A família de supergenes das imunoglobulinas inclui as moléculas de adesão celular (CAMs) ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1. Todos os membros dessa família são expressados ou induzíveis no endotélio vascular. Outras moléculas de adesão são as integrinas, que estão presentes em várias células, e outras são as selectinas, que incluem as moléculas E-selectina e P-selectina e estão presentes no endotélio, em plaquetas e alguns leucócitos (Abbas et al, 2000)¹⁸.

Os neutrófilos representam cerca de 95% dos granulócitos circulantes. Aparecem precocemente nos sítios de inflamação aguda e isto em parte é controlado pela indução de E-selectina na superfície do endotélio (Abbas et al, 2000)¹⁸.

Também importantes na migração dos neutrófilos, linfócitos e monócitos são as integrinas. O bom funcionamento deste mecanismo permite que na inflamação haja uma migração celular através do endotélio contribuindo para a chegada gradual das diferentes populações leucocitárias (Abbas et al, 2000)¹⁸.

Os eosinófilos constituem cerca de 2 a 5% dos granulócitos sanguíneos em indivíduos normais e não alérgicos. São atraídos para a circulação periférica por produtos como o fator quimiotático para eosinófilos que são liberados por células T, mastócitos e basófilos, e por algumas citocinas, onde sofrem degranulação, liberando uma toxina conhecida como “proteína básica principal” (MBP). Basófilos e mastócitos constituem cerca de 0,2% dos granulócitos e são encontrados em concentrações muito pequenas na circulação sanguínea.

O estímulo para a degranulação dos mastócitos e dos basófilos é, freqüentemente, um alérgeno, liberando importantes mediadores, como a histamina (Abbas et al, 2000)¹⁸.

As plaquetas sanguíneas, além do seu papel na coagulação do sangue, estão envolvidas nas respostas imunes, especialmente na inflamação. As plaquetas expressam produtos para moléculas de histocompatibilidade de classe I (MHC de classe I) e receptores para IgG, além de receptores de baixa afinidade para IgE. Tanto os receptores quanto as moléculas de adesão são importantes na ativação das plaquetas. Após o trauma ou a lesão das células endoteliais, as plaquetas aderem e se agregam à superfície endotelial do tecido vascular, liberando substâncias que aumentam a permeabilidade e os fatores que ativam o complemento e, portanto, atraem leucócitos (Abbas et al, 2000)¹⁸.

DISCUSSÃO

Interleucina 1

Maune et al (1996)²⁷, Hamilos et al (1996)²⁸ e Teran et al (1997)²⁹ demonstraram relação positiva entre a fisiopatologia da PN e as IL-1, onde as mesmas são responsáveis pela regulação, diferenciação, crescimento e manutenção da sobrevida eosinofílica em pacientes com PN.

Simon (1996)³⁰ detectou de forma regular a presença de IL1 em pacientes com PN.

Bernstein (2001)³¹ em estudos de biologia molecular observou que as IL-1 constituem o primeiro elo na ativação e atração eosinofílica para as células endoteliais de pacientes com PN.

Voeguels (2002)²⁰ comparando resultados pré-operatórios de pacientes com PN (alérgicos e não alérgicos), observou níveis elevados de IL1 quando comparados com o grupo controle, sugerindo que a presença da IL1 estaria relacionada com a fisiopatologia da PN.

Liu et al (2004)³² em concordância com os trabalhos acima também estabeleceram importante relação entre os níveis de IL-1 e PN. No entanto Kramer, Rasp (1999)³³ e Figueiredo (2003)¹ em seus trabalhos apresentaram dúvidas entre esta relação onde observaram-se expressão semelhante de IL-1 entre o pólipóide e a mucosa nasal adjacente.

Djukanović (1995)³⁴ e Mullol (1994)³⁵ estudando células de mucosa nasal de pacientes com e sem PN observaram que a expressão de IL-1 em mucosa de pacientes com PN não era significativa e, portanto não consideraram a IL1 como uma citocina essencial para o desenvolvimento da PN o mesmo observado por Min, Lee (2000)³⁶.

Interleucina 3

Bachert et al. (1997)³⁷ e Bernstein (2001)³¹ demonstraram a importância da IL-3 na manutenção da sobrevida dos eosinófilos em pacientes com PN, porém não demonstraram de maneira clara de que forma esta citocina estaria envolvida na fisiopatologia desta doença.

Hamilos et al (1993 e 1995)^{38,39} por meio da hibridização in situ com mRNA, observou que em tecido de pólipóide nasal de pacientes com história de alergia existiria uma intensa eosinofilia e que esses eosinófilos seriam intensamente positivos para IL3 mRNA. No entanto, Min, Lee (2000)³⁶ observou expressão de IL-3 em PN de pacientes alérgicos e não alérgicos concluindo que o mecanismo alérgico não é importante na fisiopatologia da PN.

Allen et al (1997)⁴⁰ observou a presença da IL3 de forma muito esporádica no tecido polipóide. No entanto, neste estudo não houve a preocupação em diferenciar pacientes alérgicos de não alérgicos.

Weller (1991)⁴¹ e Simon (1996)³⁰ não detectaram de forma constante a presença de IL3 no tecido do pólipóide nasal.

Voeguels (2002)²⁰ estudando a IL3 em pacientes com PN alérgicos e não alérgicos, observou que nos pacientes alérgicos as concentrações de IL3 eram significativamente mais elevadas, concluindo que a IL3 possuiria um papel importante na fisiopatologia da alergia, não estando, contudo, envolvida na fisiopatologia da PN.

Figueiredo (2003)¹ observou expressão reprimida dessa citocina em pacientes com PN.

Interleucina 5

Bachert et al (1997, 1998, 2000, 2001)^{37,42,43,44} observaram níveis elevados desta citocina no tecido polipóide, fato este também observado por Dubinett et al (1995)⁴⁵ e Hassid (1997)⁴⁶, Hirschberg et al (2003)⁴⁷, Jankowski (1996)⁴⁸, Kramer et al (2000)⁴⁹, Lamblin et al (2001)⁵⁰, Lee et al (1999)⁵¹, e Lennard et al (2000)⁵².

Voeguels et al (2001)⁵³ notaram uma intensa estimulação eosinofílica no tecido do pólipóide na presença da IL5.

Simon (1996)³⁰ e Bachert et al (1997)³⁷ acreditam que a IL5 seja o principal fator de manutenção eosinofílica na PN.

Simon (1996)³⁰ e Voeguels, (2002)²⁰, concluíram que a IL5 seria a chave para a eosinofilia no tecido polipóide, pois esta citocina é a única a expressar receptores específicos em sua superfície.

Simon (1996)³⁰ Simon et al (1997)⁵⁴ e Yousefi et al (1997)⁵⁵ referiram acreditar que a eosinofilia também pode ser explicada devido a apoptose (morte celular programada) tardia em pacientes com PN. Yamagushi (1991) apud Figueiredo (2003)¹ também acredita que a chave para o controle da PN está no controle da apoptose dos eosinófilos.

Figueiredo (2003)¹ devido, provavelmente, a problemas técnicos não observou alta expressão de IL5 tanto no pólipóide quanto na mucosa nasal adjacente.

CONCLUSÃO

Segundo os artigos estudados, observamos ocorrer opiniões contraditórias entre a relação das IL-1 e IL-3 e a fisiopatologia da PN. No entanto, a maioria dos autores concorda haver a existência de uma relação direta entre a IL-5 e a fisiopatologia desta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Figueiredo CR. Aplicação do microarray de c-DNA para identificação de genes inflamatórios diferencialmente expressos na polipose nasossinusal. Tese (Doutorado). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina; 2003.
2. Skillern RH. Nasal polyps. In Settipane GA (ed.) Rhinitis. Rhode Island: Ocean Side Publications. 1991:173-83.
3. Caplin I, Haynes TJ, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Aun Alergic*. 1971;29:631-4.
4. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17:331-6.
5. Settipane GA. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Providence: Ocean Side Publications, 1997
6. Bachert C, van Zele T, Gevaert P, de Schrijver L, van Cauwenberge P. Superantigens and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:523-31.
7. Rossman CM, Lee RM, Forrest JB, Newhouse MT. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:161-7.
8. Atzelius BA. Disorders of ciliary motility. *Hosp Prac (Off ed)*. 1986;21:73-80.
9. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax*. 2000;55(Suppl 2):S79-S83.
10. Maran AGD, Lund VJ. Nasal polyps. In Maran AGD, Lund VJ (eds). *Clinical rhinology*. New York: Thieme, 1990:94-8.
11. Frenkiel S, Small P. Pathogenesis and treatment of nasal polyps. In: Blitzer A, Lawson W, Friedman WH (eds). *Surgery of the paranasal sinuses*. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 41-9.
12. Eyermaann CH. Nasal manifestation of allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngo*. 1927;3:808-15.
13. Moneret V, Jankowsky R, Bene MC, Kanny G, Hsieh V, Faure G, Wayoff M. NARES: a model of inflammation caused by activated eosinophils? *Rhinology*. 1993;30:161-8.
14. Schiavino D, Nucera E, Milani A, Della Corte AM, D'Ambrosio C, Pagliari G, Patriarca G. Nasal lavage cytometry in the diagnosis of nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES). *Allergy Asthma Proc*. 1997;18(6):363-6.
15. Stoop AE, Biewenga J. Eosinophilia in nasal polyps and nasal mucosa: An immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:616-22.
16. Drake-Lee LA. Nasal polyps. In: Kerr AG, Groves J. (ed). *Scott-Brown's otolaryngology*. London: Butterworths, 1987:143-53.
17. Grevers G, Stammberger H. Sinusitis und polyposis nasi. In Grevers G (ed). *Praktische rhinologie*. München: Urban und Schwarzenberg, 1998:137-52.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Citocinas. In Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia celular e molecular*. 4ª ed. São Paulo: Revinter. 2000;235-69.
19. Blumstein GI. Nasal polyps. *Arch Otolaryngol*. 1966;83(3):266-9.
20. Voegels RL. Polipose nasal: Estudo das Interleucinas 1, 3 e 5 no pré e pós operatório [tese livre docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2002.
21. Young ES. The determining causes of nasal polyps. *BMJ*. 1907;2:964-9.
22. Ponikau JU, Sherries DA, Kern EB, Homburger HA. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(9):877-84.
23. Norlander T, Westrin KM, Fukami M, Stiernä P, Carlsson B. Experimentally induced polyps in the sinus mucosa: a structural analysis of the initial stages. *Laryngoscope*. 1996;106:196-203.
24. Bernstein JM, Gorfien J, Noble B, Yankaskas JR. Nasal polyposis: Immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:165-75.
25. Hosemann WG, Baenkler HW, Günther F. ASA-induced release of histamine from nasal mucous membranes in analgesic intolerance and polyposis nasi. *Rhinology*. 1990;27:231-8.
26. Ricchetti A, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zheng JS. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol*. 2002;116(4):261-3.
27. Maune S, Berner I, Sricherling M, Kulke R, Bartels J, Schoroder JM. Fibroblasts but not epithelial cells obtained from human nasal mucosa produce the chemokine RANTES. *Rhinology*. 1996;34:310-4.
28. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, Hamid Q. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;15(4):443-50.
29. Teran LM, Park HS, Djukanovic R, Roberts K, Holgate S. Cultured nasal polyps from nonatopic and atopic patients release RANTES spontaneously and after stimulation with phytohemagglutinin. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:499-504.
30. Simon HU. Dyaregulated apoptosis in chronic eosinophilic diseases - New therapeutic strategies for allergies and bronchial asthma. *Pneumologie*. 1996;50:790-6.
31. Bernstein JM. The molecular biology of nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001;1:262-7.
32. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang I-M, Horton H, Oppenheim FG, Bochner BS. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:783-90.
33. Kramer MF, Rasp G. Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. Review article. *Allergy*. 1999;54, 669-80.
34. Djukanovic R. Nasal polyps - A model of chronic respiratory mucosal inflammation. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:582-5.
35. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, López E, Fernandez JC, Fernandez MD, Picado C. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy*. 1994;25:607-15.
36. Min YG, Lee KS. The role of cytokines in rhinosinusitis. *J Korean Med Sci*. 2000;15(3):255-9.
37. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:837-42.
38. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, Meng Q, Cunningham L, Bean DK, Kay AB, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):39-48.
39. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, Schotman E, Hamid Q. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(4):537-44.
40. Allen JS, Eisma R, Leonard G, Kreutzer D. Interleukin-3, interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in nasal polyps. *Am J Otolaryngol*. 1997;18:239-46.
41. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med*. 1991;324:1110-8.
42. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Köpken K, Hillebrandt M, Wang D, van Cauwenberge P. The role of cytokines in infections sinusitis and nasal polyposis. *Allergy*. 1998;53(1):2-13.
43. Bachert CM, Gevaert P, Holtappela G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol*. 2000;14(5):279-90.
44. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Van Cauwenberge P. Total and specific Ige in nasal polyposis is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(4):607-14.
45. Dubinett SM, Huang M, Dhanani S, Economou JS, Wang J, Lie P, Sharma S, Dougherty GJ, McBride WH. Down-regulation of murine fibrosarcoma transforming growth factor- β 1 expression by interleukin 7. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(8):593-7.
46. Hassid S. Sinusnasal polyposis. *Acta Otol Rhinol Laryngol Belg*. 1997;51:367-70.
47. Hirschberg A, Jókúti A, Darvas Z, Almáry K, Répássy G, Falus A. The pathogenesis of nasal polyposis by immunoglobulin-E and interleukin-5 is completed by transforming growth factor- β 1. *Laryngoscope*. 2003;113(1):124-4.
48. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol (stockh)*. 1996;116(2):160-63.
49. Kramer MF, Ostertag P, Pfrogner E, Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1, in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2000;110:1056-62.
50. Lamblin C, Solard F, Gosset P, Tsiocopoulos A, Perez T, Darras J, et al. Bronchial interleukin-5 and eotaxin expression in nasal polyposis: relationship with (a) symptomatic bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1226-32.
51. Lee CH, Lee KS, Rhee CS, Lee SO, Ming YG. Distribution of RANTES and interleukin-5 in allergic nasal mucosa and nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(6):594-98.
52. Lennard CM, Mann EA, Sun LL, Chang AS, Bolger WE. Interleukin-1 beta, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in chronic sinusitis: response to systemic corticosteroids. *Am J Rhinol*. 2000;14(6):367-73.
53. Voegels R, Santoro P, Butugan O, Formigoni LG. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? *Am J Rhinol*. 2001;15:9-14.
54. Simon HU, Yousefi S, Schapowal A, Bachen C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *Immunology*. 1997;158:3902-8.
55. Yousefi S, Blaser K, Simon HU. Activation of signaling pathways and prevention of apoptosis by cytokines in eosinophils. *Inst Arch Allergy Immunol*. 1997;112:9-12.