

RICHARD LOUIS VOEGELS

Polipose nasal :
estudo das interleucinas 1 β , 3, 4 e 5
no pré e pós operatório

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Professor Livre-Docente junto ao
Departamento de Oftalmologia e
Otorrinolaringologia (Disciplina de
Otorrinolaringologia).

SÃO PAULO

2002

RICHARD LOUIS VOEGELS

Polipose nasal :

estudo das interleucinas 1 β , 3, 4 e 5
no pré e pós operatório

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Professor Livre-Docente junto ao
Departamento de Oftalmologia e
Otorrinolaringologia (Disciplina de
Otorrinolaringologia).

SÃO PAULO
2002

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Voegels, Richard Louis

Polipose Nasal : estudo das interleucinas 1 β , 3, 4, e 5 no pré e pós operatório / Richard Louis Voegels. – São Paulo, 2002.

Tese(livre-docência)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia. Disciplina de Otorrinolaringologia.

Descritores: 1.PÓLIPOS NASAIS/imunologia 2.PÓLIPOS NASAIS/ fisiopatologia
3.PÓLIPOS NASAIS/cirurgia 4.SEGUIMENTOS 5.RECIDIVA 6.INTERLEUCINA-1/
análise 7.INTERLEUCINA-3/análise 8.INTERLEUCINA-4/análise
9.INTERLEUCINA-5/análise 10.ELISA/métodos 11.ESTUDOS PROSPECTIVOS

USP/FM/SBD-330/02

À minha querida esposa, Daniela,
que sempre dedicou tanto amor,
carinho e afeto a mim e a nossa
família.

Aos meus filhos Julia e Ricardo,
que deram um sentido maior a
minha vida.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Aroldo Miniti, Professor Titular da Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP, por ter nos dado a oportunidade de ingressar na nossa maravilhosa especialidade, sempre oferecendo estímulos e apoio irrestritos.

Ao Prof. Dr. Ossamu Butugan, que nunca poupou esforços para nos ensinar. Somos eternamente gratos pelo apoio e pela amizade.

Ao Prof. Dr. Ricardo F. Bento, que além de professor, sempre se mostrou um amigo, apoiando, incentivando e mostrando os caminhos a serem perseguidos, com objetividade e eficiência, sem nunca medir esforços para tal.

Aos grandes amigos, Prof. Dr. Luiz U. Sennes e Dr. Domingos Tsuji, pelo apoio irrestrito e sincero nas diversas situações do dia a dia e pela minuciosa revisão deste trabalho.

Ao Dr. Edgard R Almeida pelos inúmeros conselhos e incentivos feitos durante nossa formação.

Aos colegas do grupo de Rinologia, Dr. Marcus Lessa, Dr. Elder Goto e Dr. Fabrício Romano, que com muito boa vontade auxiliaram e cobriram a nossa ausência no grupo durante a realização deste estudo.

Ao Dr. Rui Imamura pela amizade sincera e apoio desde sua entrada na otorrinolaringologia.

Aos colegas e amigos Dra. Tanit Sanchez, Dr. João F. Mello Jr., Dr. Gilberto Formigoni, Dr. Olavo Mion, Dra. Renata Di Francesco, Dr. Rubens Brito Neto pelo apoio e amizade durante todos esses anos.

À Márcia, Bárbara, Marilede, Ofélia, Lucy, Edizira, Jorge e Lúcia que há anos nos auxiliam nos imprevistos do dia a dia.

Ao Dr. Sergio Garbi, Dr. Ivan Miziara, Ana Paula, Claudecy, Paulo, Cida, Cidinha, Meire, Mariza, Solange e a todos funcionários do ambulatório e da enfermaria da otorrinolaringologia pela preciosa ajuda prestada durante todos esses anos.

À Sofia Y. Miyakoshi pelo auxílio preciso na realização da análise estatística.

A todos os colegas e funcionários da Clínica Otorrinolaringológica, que direta ou indiretamente colaboraram na realização desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LIERATURA	5
2.1. TEORIAS DE FORMAÇÃO DOS PÓLIPOS NASAIS.....	5
2.2. ALERGIA, ASMA E RECIDIVA.....	8
2.3. CITOCINAS.....	11
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	16
3.1. HISTÓRIA E QUADRO CLÍNICO.....	18
3.2. EXAME FÍSICO.....	19
3.3. EXAMES SÉRICOS.....	20
3.4. TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE.....	21
3.5. COLETA DE MATERIAL NASAL.....	22
3.6. ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA) PARA DOSAGEM DAS CITOCINAS INTERLEUCINA-1 (IL-1 β), INTERLEUCINA-3 (IL-3), INTERLEUCINA-4 (IL-4) E INTERLEUCINA-5 (IL-5).....	25
3.7. MÉTODO DE COLORAÇÃO COM HEMATOXILINA E EOSINA PARA HISTOLOGIA.....	27
3.8. ANÁLISE DE RESULTADOS.....	27
3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	28
4. RESULTADOS	30
4.1. IDADE E SEXO DOS PACIENTES.....	30
4.2. ASMA E INTOLERÂNCIA AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO.....	32
4.2.1. Incidência de asma nos grupos de estudo.....	32
4.2.2. Incidência de intolerância ao AAS nos grupos estudados.....	34
4.3. QUADRO CLÍNICO.....	34
4.4. EOSINÓFILOS E IMUNOGLOBULINAS (IgE, IgA, IgG, IgM).....	36
4.5. ELISA (INTERLEUCINAS 1 β , 3, 4 E 5).....	37
4.6. HISTOLOGIA.....	41
5. DISCUSSÃO	43
5.1. IDADE.....	44
5.2. SEXO.....	45
5.3. QUADRO CLÍNICO.....	45
5.4. ATOPIA.....	46
5.5. ASMA E INTOLERÂNCIA AO AAS.....	47
5.6. INTERLEUCINA 1 (IL-1).....	50
5.7. INTERLEUCINA 3 (IL-3) E INTERLEUCINA 4 (IL-4).....	51
5.8. INTERLEUCINA 5 (IL-5) E EOSINÓFILOS.....	54
5.9. TRATAMENTO.....	56
6. CONCLUSÕES	58
7. ANEXOS	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	ácido acetilsalicílico
APAAP	<i>alkaline phosphatase anti alkaline phosphatase</i>
cm	centímetro
C	centígrado
dl	decilitro
ECAM-1	<i>extracellular adhesion molecule</i>
ECP	<i>eosinphilic cationic protein</i>
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
et al.	e outros
GM-CSF	<i>granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>
HLA	<i>human major histocompatibility complex</i>
ICAM-1	<i>intracellular adhesion molecule</i>
IgA	imunoglobulina A
IgE	imunoglobulina E
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IL-1	interleucina 1
IL-3	interleucina 3
IL-4	interleucina 4
IL-5	interleucina 5
IL-6	interleucina 6
IL-8	interleucina 8
IL-10	interleucina 10
M	molar
mg	miligrama
ml	mililitro
mm	milímetro
mRNA	mensageiro do Ácido Ribonucleico
NaCl	cloreto de sódio
RANTES	<i>regulated on activation normal T cell expressed and secreted</i>
RAM	<i>rabbit anti-mouse</i>
RAST	<i>radioallergosorbent test</i>
SFB	soro fetal bovino
TBS	tris buffered saline
TGF- β	<i>transforming growth factor-β</i>
Th-2	linfócito T <i>helper</i> 2
TNF- α	<i>tumor necrosis factor-α</i>
PN	polipose nasal
UI	unidade internacional
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule</i>
VLA-4 α	<i>very late antigen 4α</i>
Om	micrômetro

RESUMO

VOEGELS, R. L. **Estudo das interleucinas 1 β , 3, 4 e 5 no pré e pós operatório de pacientes portadores de polipose nasal.** São Paulo, 2002. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Introdução: A polipose nasal é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal cuja fisiopatologia é motivo de controvérsia, existindo inúmeras teorias descritas na literatura sobre o assunto.

Objetivos: correlacionar os níveis teciduais locais pré e pós operatório das interleucinas IL-1 β , 3, 4 e 5 e analisar os níveis teciduais locais no pós operatório das interleucinas IL-1 β , 3, 4 e 5, comparando os valores dos pacientes com e sem recidiva da PN e com o grupo controle.

Casuística e Métodos: Foram selecionados prospectivamente 39 pacientes com polipose nasal, sendo 13 considerados alérgicos e 26 não-alérgicos, além de um grupo controle com 11 indivíduos. Todos pacientes foram biopsiados 18 meses após o tratamento cirúrgico. As dosagens das concentrações das interleucinas 1 β , 3, 4 e 5 ocorreram através de ELISA em macerado de pólipos nasal e mucosa de concha média.

Resultados: Houve uma maior incidência de polipose nasal após a quarta década de vida e no sexo masculino. O quadro clínico foi semelhante nos dois grupos e se caracterizou principalmente por obstrução nasal e hiposmia. Houve uma redução drástica e estatisticamente significativa de todas as interleucinas estudadas após a cirurgia, inclusive aquelas associadas apenas a doença alérgica (IL-3 e IL-4).

Discussão: Nos pacientes que apresentaram recidiva da PN, os níveis das interleucinas IL-3, 4 e IL-5 não apresentaram redução significativa quando comparados com os níveis pré tratamento, sugerindo que as mesmas estão intimamente relacionadas ao processo inflamatório presente na PN.

Conclusões: Os valores pós operatório das interleucinas IL-1 β , 3, 4 e 5 atingiram uma redução estatisticamente significativa e os níveis pós operatório das interleucinas IL-1 β e 5 foram estatisticamente inferiores no grupo de pacientes sem recidiva da PN quando comparados ao grupo de pacientes com recidiva.

SUMMARY

VOEGELS, R. L. **Study of interleukins 1 β , 3, 4 and 5 before and after surgery of patients with nasal polyposis.** São Paulo, 2002. Tese (Livre Docência) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Introduction: Nasal polyposis (NP) is a chronic inflammatory disease of the nasal mucosa. The etiology and formation of NP are still not elucidated and have been debated for many years.

Purpose: to correlate the levels of interleukins 1 β , 3, 4 and 5 before and after surgery and compare the levels between patients with and without recurrence of nasal polyposis.

Methods: Thirty nine patients with NP were selected. 13 of them allergic and 26 non- allergic. A control group of 11 individuals was also studied. The concentrations of interleukins 1 β , 3, and 4 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: There was a higher incidence of NP after the fourth decade of life and among men. The clinical symptoms were similar in both groups of patients with nasal polyposis and characterized by nasal obstruction and anosmia. A significant reduction of all interleukins studied was observed after surgical treatment.

Discussion: In patients with recurrence of nasal polyposis no reduction on the levels of interleukins was observed, suggesting that these interleukins are related with the intense inflammation present in the tissue of the polyps.

Conclusion: Levels of interleukins 1 β , 3, 4 and 5 were significantly reduced after surgery and the levels of interleukins 1 β and 5 were significantly lower in patients without recurrence of nasal polyposis after surgery when compared to those with recurrence.

1. INTRODUÇÃO

A polipose nasal (PN) é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal que acomete em torno de 0,5% da população (CAPLIN et al., 1971, SETTIPANE et al., 1997). Os pólipos podem ser definidos como formações não neoplásicas, edematosas, que geralmente se originam no meato médio e crescem em direção à cavidade nasal, podendo atingir a nasofaringe, seios paranasais e narinas. Os sintomas mais freqüentes são obstrução nasal bilateral, secreção e hiposmia ou anosmia, uma vez que os pólipos podem se originar na região da placa olfatória. Habitualmente os pólipos apresentam consistência amolecida, superfície lisa e brilhante, são móveis, de cor acinzentada ou rosada, e estão presos à mucosa nasal através de um fino pedículo ou de uma base larga (Figura 1). Os locais mais freqüentes de origem referidos na literatura são a concha média, bulla etmoidal, processo uncinado, e óstio dos seios maxilares ou etmoidais (SETTIPANE et al., 1997).

A fisiopatologia da PN é motivo de controvérsia, existindo inúmeras teorias descritas na literatura sobre a doença.

O primeiro relato de PN ocorreu há quase 5.000 anos e retrocede ao antigo Egito. Os egípcios se referiam à PN como “uvas descendo pelo nariz” e tratavam os pacientes com medicamentos contendo álcool (SETTIPANE et al., 1997). Posteriormente, na Grécia, Hipócrates revolucionou o tratamento cirúrgico da PN, introduzindo diversas técnicas para a exérese dos pólipos. Ele definiu a PN como um distúrbio dos “quatro humores”, teoria que permaneceu durante o Império Romano e toda a Idade Média.

Foi apenas no século XVI, com o Renascimento, que a PN começou a ser interpretada como uma neoplasia. Essa teoria dominou o meio médico até 1892, quando ZUCKERKANDL publicou em Viena um importante estudo patológico no qual mencionou a presença de PN em mais de 12% das autópsias de rotina realizadas. Relatou ainda a localização precisa dos pólipos, sempre provenientes do meato médio, definiu-os como um processo inflamatório crônico catarral com intenso edema.

No começo deste século, BOURGEOIS (1925) publicou a teoria alérgica, segundo a qual a PN seria um processo inflamatório decorrente de algum tipo de alergia. Tal teoria foi logo aceita por outros autores (HIRSCH, 1931; WIETHE, 1932; KERN, SCHNECK, 1933; HANSEL, 1936). Desde então, inúmeras outras teorias têm surgido na tentativa de elucidar os mecanismos envolvidos na gênese da PN (DAVISON, 1963; TOS, 1990; NORLANDER et al., 1995; BERNSTEIN et al., 1997). Entretanto muitos autores continuam definindo a PN como decorrente de um processo

alérgico, principalmente devido à intensa eosinofilia presente no tecido dos pólipos (CALENOFF et al., 1983; JACOBS et al., 1983; GRANSTRÖM et al., 1992).

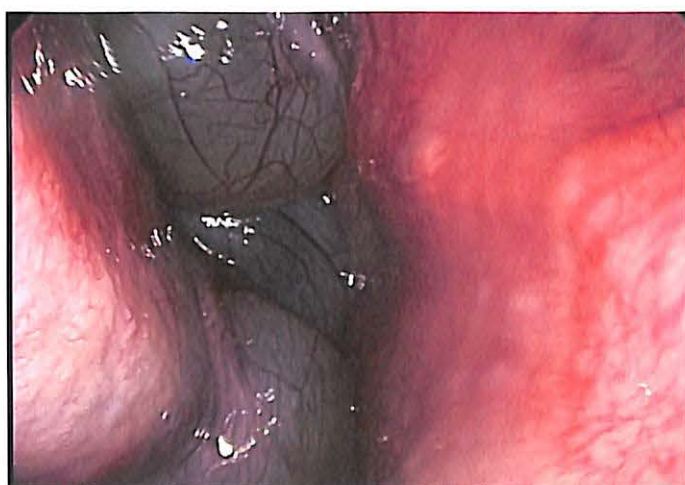
O tratamento da PN é também assunto bastante controverso, e apesar de técnicas cirúrgicas modernas e drogas de última geração, a recidiva da doença permanece em torno de 30% (HOSEMAN, 2000).

Existe uma abundância de artigos sobre PN na literatura, contudo são raros os que estudam a recidiva do mesmo (VOEGELS, 2001). Decidimos, então, estudar o perfil imunológico local (IL-1 β , 3, 4 e 5) dos pacientes com PN submetidos a um tratamento clínico cirúrgico.

O objetivo desta pesquisa foi a de:

- correlacionar os níveis teciduais locais no pré e pós operatório das interleucinas IL-1 β , 3, 4 e 5 em pacientes portadores de PN.

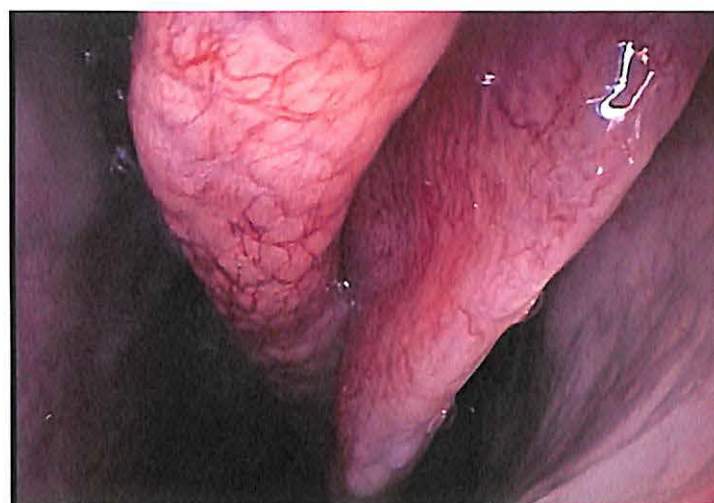
- analisar os níveis teciduais locais no pós operatório das interleucinas IL-1 β , 3, 4 e 5, comparando os valores dos pacientes com e sem recidiva da PN e com o grupo controle



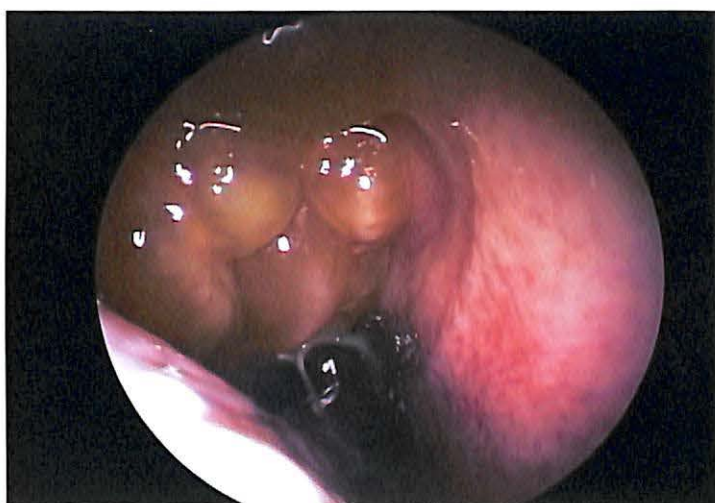
A. PN de meato médio de fossa nasal direita, de aspecto gelatinoso



B. PN de meato médio de fossa nasal esquerda, também de aspecto gelatinoso



C. PN de meato médio de fossa nasal esquerda, de aspecto mucoso e laminar



D. PN de de fossa nasal direita, de aspecto cístico ou " cachos de uva"

Figura 1: Visão com endoscópio de zero grau, 4mm, mostrando PN de diferentes aspectos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. TEORIAS DE FORMAÇÃO DOS PÓLIPOS NASAIS

FRERICHS (1843) apud BILLROTH (1885) descreve que a obstrução de ductos glandulares, junto com edema de mucosa, levaria à formação de cistos, que se expandiriam, levando à formação de pólipos nasais.

ZUCKERKANDL (1882) publica o primeiro livro de anatomia do nariz e dos seios paranasais com detalhamento da parede lateral da fossa nasal.

ZUCKERKANDL (1892) discute a etiologia da PN baseado nos achados de até 40 % desta doença em cadáveres sem história pregressa de rinosinusites.

BILLROTH (1885) explica a PN como sendo uma formação adenomatosa.

JENKINS (1932) cita a PN como um bloqueio dos espaços intercelulares devido à infiltração de linfócitos. Com isso haveria infiltração de fluido no espaço intercelular e conseqüente formação de pólipos.

KERN; SCHNECK (1933), SAMTER; BECKER (1947), BERDAL (1954) e BLUMSTEIN (1966) relatam a PN como resultado de um mecanismo alérgico desencadeado por bactérias.

DAVISON (1963) e DOLOWITZ; DOUGHERTY (1966) sugerem que a PN estaria associada a um distúrbio endócrino e seria, portanto, uma patologia de tecido conectivo.

WEILLE (1966) propõe a PN como decorrente de uma infecção viral.

CAUNA et al. (1972), através de pesquisas com microscopia eletrônica, deduzem que a falta de inervação aliada a reações alérgicas seria responsável pelo desenvolvimento da PN.

SETTIPANE, CHAFEE et al. (1977), estudando 4.986 pacientes adultos portadores de asma ou rinite, encontram uma incidência de PN de 6,7% na população asmática e de 2,2% naquela com rinite alérgica, inferem que essas duas doenças teriam alguma correlação com a fisiopatologia da PN.

OPPENHEIMER; ROSENSTEIN (1979), analisando a histologia de pólipos de nove pacientes com fibrose cística e quatro com atopia, concluem que no primeiro grupo haveria uma grande proliferação de glândulas mucinosas e um baixo infiltrado eosinofílico, enquanto no segundo grupo predominaria um extenso infiltrado eosinofílico. Concluem que a PN em pacientes com fibrose cística difere da PN naqueles com atopia.

TOS (1990) relata, baseado em observações histopatológicas, que o desenvolvimento de pólipos inicia-se com a ruptura do epitélio, sendo esta decorrente de um aumento da pressão no tecido devido a edema e infiltrado

celular. Por conseguinte ocorrem um prolapso de tecido de granulação e neoformação vascular, gerando reepitelização e formação de pólipos.

DRAKE-LEE (1992) descreve a presença de pólipos nasais em gêmeos idênticos, sugerindo existir uma predisposição genética para a manifestação da doença.

NORLANDER et al. (1995) induzem sinusite maxilar em coelhos brancos New Zealand com quatro bactérias diferentes. Em todas as cobaias houve formação de pólipos. Os autores concluem que esta seria consequência de uma reação inflamatória contínua, não tendo relação com o tipo de microrganismo envolvido.

BERNSTEIN et al. (1997), estudando 16 pacientes com PN, encontram no epitélio dos pólipos um aumento na absorção de sódio resultante de alterações na integridade bioelétrica dos canais de cloro e sódio. Concluem que esse mecanismo possa estar envolvido na patogênese da PN.

PONIKAU et al. (1999) descrevem a presença de fungos na secreção nasal de 96% (202/210) dos pacientes com PN estudados. Os autores sugerem que a presença do fungo pode estar envolvido na formação do PN.

LUXENBERGER, et al. (2000), analisando diversos tipos de HLA encontram associação entre o HLA-A74 e polipose nasal, sugerindo um fator hereditário na gênese da PN.

BECKER (2001) cita que os pacientes portadores do HLA-DR17 possuem maior chance de desenvolverem asma associada a PN.

2.2. ALERGIA, ASMA e RECIDIVA

A primeira descrição de que um quadro agudo de asma poderia ser desencadeado por uma idiosincrasia ao AAS é revelada em 1911 por GILBERT apud PROBST et al. (1992). WIDAL et al. (1922) desenvolvem estudo inédito sobre a tríade AAS, asma e PN.

PEARSON (1963), observando 1.205 pacientes asmáticos, encontra 2,3% deles com intolerância a AAS.

SAMTER; BEERS (1967) correlacionam sensibilidade anormal ao AAS com asma e PN, sugerindo que se trataria de uma doença inflamatória intrínseca ao trato respiratório.

CAPLIN et al. (1971), analisando 3.000 indivíduos alérgicos e 23 com intolerância ao AAS, encontram 0,5% de PN nos primeiros e 95,65% nos restantes.

BAUMGARTEN et al. (1980) e JACOBS et al. (1983) ressaltam o intenso infiltrado eosinofílico presente nos pólipos nasais. Julgam, assim, que a atopia estaria relacionada com a patogênese da PN.

CALENOFF et al. (1983), estudando 61 pacientes com PN, dosam através de radioimunoensaio a presença de IgE sérica contra onze bactérias diferentes. Em 59 deles (96,7%) encontram IgE ao menos contra uma das

onze bactérias, inferindo que tal hipersensibilidade poderia estar relacionada com a fisiopatologia da PN.

JAMAL; MARANT (1987), analisando 130 pacientes, concluem que a incidência de atopia em pacientes com polipose nasal seria semelhante à da população geral e que, portanto, não existe ligação entre PN e atopia.

SETTIPANE et al. (1991) observam que a PN não seria mais freqüente em pacientes atópicos, mas que, quando ambos fatores coexistem, ocorreria uma exacerbação da PN.

GRANSTRÖM et al. (1992), estudando 224 casos de PN, deduzem que a alergia teria um papel importante na migração de eosinófilos e, por conseguinte, na formação de pólipos.

CASTRO (1997) relata uma incidência de 30% de rinite alérgica em populações de grandes centros urbanos.

NAKAMURA et al. (1999) estudando 22 pacientes com PN e asma submetidos a cirurgia afirmam que em 20 casos (90,9%) houve uma melhora significativa do quadro asmático.

HOSEMAN (2000), em um artigo de revisão de literatura afirma que a polipose nasal possui várias etiologias distintas e que independente da técnica cirúrgica adotada no tratamento em torno de 30% dos pacientes apresentam recidiva.

VOEGELS et al. (2000) analisando o pós operatório de 40 pacientes asmáticos submetidos a cirurgia para o tratamento de PN, observam uma melhora significativa do quadro asmático em 67,5 % dos pacientes.

RICCHETTI et al. (2002) descrevem o uso de anfotericina tópica no tratamento de 74 pacientes portadores de PN e citam que após quatro semanas de tratamento a PN desapareceu em 47% dos casos.

Na literatura encontram-se publicações de vários autores referindo a incidência de asma e intolerância ao AAS em pacientes portadores de PN. Algumas delas estão sintetizadas no Quadro I.

QUADRO 1 - INCIDÊNCIA DE ASMA E INTOLERÂNCIA AO AAS EM PACIENTES PORTADORES DE PN RELATADOS NA LITERATURA

AUTOR(ES)	N ⁽¹⁾	ASMA		Intolerância ao AAS	
		Total	%	Total	%
SCHENCK, 1974.....	174	31	18%	24	14%
DELANEY, 1973.....	100	25	25%	3	3%
MOLONEY, 1977.....	445	95	21%	25	6%
BROWN et al., 1979.....	1660	513	31%	182	11%
HOLOPAINEN et al., 1979.....	109	23	21%	25	23%
DRAKE-LEE et al., 1984.....	200	58	29%	11	6%
STEVENS; BLAIR, 1988.....	87	35	40%	17	20%
JANTTI-ALANKO et al., 1989.....	85	34	40%	22	26%
VLEMING et al. 1991.....	105	44	42%
GRANSTROM et al., 1992.....	224	59	26%	10	4%
WONG et al., 1992.....	337	121	36%
DAVIDSSON; HELLQUIST, 1993.....	95	36	38%	22	23%
LARSON; TOS, 1994.....	180	38	21%	7	4%
GOSEPATH et al., 1999.....	57	26	45%	11	19%
SCHAVIANO et al., 2000.....	154	62	40%	54	35%

(1) Número de casos.

2.3. CITOCINAS

ROTHENBERG et al. (1988) demonstram *in vitro* que eosinófilos humanos expostos a IL-3 aumentariam a sobrevivência significativamente, além de elevar as propriedades funcionais. Concluem que esse mecanismo poderia estar envolvido em situações nas quais exista eosinofilia importante, como nas doenças alérgicas.

TEPPER et al. (1990), através de uma fusão genética em ratos transgênicos, estudam o efeito da hiperexpressão de IL-4. Notam, entre outros efeitos, um aumento importante no nível sérico de IgE, sugerindo que a IL-4 possuiria um papel relevante nas doenças alérgicas.

OHNO et al. (1991), com o uso de hibridização *in situ*, encontram mRNA específico para GM-CSF em eosinófilos de mucosa nasal de pacientes alérgicos e naqueles com PN, inferindo que esses eosinófilos seriam significantes para a patogênese de doenças inflamatórias crônicas, tais como rinite alérgica e PN.

YAMAGUCHI et al. (1991) revelam *in vitro* que a presença de IL-5 inibiria a apoptose de eosinófilos, aumentando a sobrevivência média dessas células em 150%.

SCHLEIMER et al. (1992), com o objetivo de estudar o efeito de IL-4 sobre a expressão das moléculas de adesão endoteliais, ICAM-1, VCAM-1 e

ECAM-1, submetem células endoteliais ao estímulo de IL-4 por 24 horas. A imunofluorescência indireta revelou um aumento na expressão de VCAM-1 e na adesão de eosinófilos e basófilos. A expressão de ICAM-1 e ECAM-1 e a adesão de neutrófilos mantiveram-se inalteradas. Concluem que a presença local de IL-4 deveria fazer parte da patogênese das doenças alérgicas.

WALKER et al. (1992), comparando pacientes asmáticos alérgicos e não-alérgicos, encontram IL-5 aumentada nos dois grupos, sugerindo que a eosinofilia presente nos mesmos seria decorrente da presença dessa citocina. Contudo a IL-4 esteve aumentada apenas no grupo de pacientes alérgicos, justificando os altos níveis de IgE nestes. Inferem que os dois grupos possuiriam diferentes espectros de citocinas envolvidos na patogênese da asma.

HAMILOS et al. (1993), através do uso da imunoistoquímica, observam que a IL-5 desempenharia um papel importante em pacientes alérgicos, não estando aumentada naqueles com PN não-alérgicos. Existe, ainda, um aumento de IL-3 e GM-CSF nos dois grupos, revelando que essas citocinas seria relevante na eosinofilia encontrada nesses pacientes.

MILLER et al. (1994), analisando células T de tecido polipóide humano, observaram que estas produziram baixa quantidade de IL-4, ao contrário das células T em processos alérgicos, concluindo que a reação inflamatória na PN se diferenciaria da resposta de hipersensibilidade tipo I.

MULLOL et al. (1994), comparando mucosa nasal normal e de pólipos nasal, encontram a expressão de mRNA para IL-1 β , IL-6 e TNF- α apenas no tecido de pólipos nasal, sugerindo que esse tecido liberaria maior quantidade

de citocinas e que estas poderiam estar envolvidas no aumento da sobrevida dos eosinófilos nesse tecido.

TERADA et al. (1995), examinando dois grupos de indivíduos com rinite, alérgicos e não-alérgicos, sugerem que a IL-5 induziria a expressão de ICAM-1 em mucosa nasal dos alérgicos, o mesmo não ocorrendo no grupo daqueles com rinite não-alérgica.

BECK et al. (1996), confrontando tecido de pólipos nasal com mucosa nasal normal, demonstram um aumento na expressão de VCAM-1 e RANTES no tecido de pólipos nasal, notando que essas moléculas poderiam estar envolvidas na migração seletiva de eosinófilos e monócitos para o tecido acometido.

ALLEN et al. (1997), observando indivíduos com PN, encontram através de ELISA e da imunistoquímica, um aumento na expressão de IL-3, IL-5 e GM-CSF nestes pacientes quando comparados com um grupo normal.

BACHERT et al. (1997), quantificando diversas citocinas (IL-1 β , IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e RANTES) através de ELISA, notam um aumento de IL-5 significativo em tecido de pólipos nasal, enquanto IL-4 e RANTES foram indetectáveis. Os dados sugerem que a IL-5 possuiria um papel-chave na fisiopatologia dos pólipos nasais eosinofílicos e talvez seria produzida pelos próprios eosinófilos.

SIMON et al. (1997) encontram altos níveis de IL-5 em tecido de PN, enquanto IL-4 não foi detectada. Esses dados sugerem que a presença de IL-5, responsável pelo aumento da sobrevida dos eosinófilos, seria um dos responsáveis pela eosinofilia encontrada nas PN.

NONAKA et al. (1999) analisando mRNA observa que fibroblastos de PN, quando estimulados com TNF- α e IL-1 β , produzem grande quantidade da proteína eotaxina.

OGATA et al. (1999), através de imunohistoquímica, observam em tecido de PN de pacientes portadores de intolerância ao AAS a presença maciça de eosinófilos ativados (EG2), sugerindo que a ativação de eosinófilos pode ter um papel importante na patogênese da PN

BACHERT et al. (2000), comparando sobrenadante de PN pelo método de ELISA com um grupo controle (sem PN), observam concentrações significativamente maiores de IL-5, eotaxina e ECP nos pacientes portadores de PN.

KRAMER et al. (2000), confrontando secreção nasal de pacientes com rinite alérgica (19) e pacientes com PN sem alergia (18), encontram, através de ELISA, as mesmas concentrações de IL-5 nos dois grupos de pacientes. Os autores também observam os mesmos níveis séricos de IGE nos dois grupos e sugerem que o mecanismo imunológico envolvido na gênese de PN é similar ao mecanismo envolvido na rinite alérgica.

LENNARD et al. (2000), estudando 15 pacientes portadores de PN submetidos ao tratamento medicamentoso com prednisona por 10 dias, observam redução significativa nos níveis de IL-6 e TNF- α .

SAJI et al. (2000), usando cultura de fibroblastos de PN, demonstram que quando estas células são submetidas ao estímulo com TNF- α e IL-1 β aumentam significativamente a produção da citocina RANTES.

ASERO et al. (2001), examinando 68 pacientes com PN através de teste cutâneo para diversos alérgenos, encontram 43 (63%) pacientes positivos e, portanto, sugerem que o fator alérgico pode ter um papel importante na fisiopatologia da PN.

BACHERT et al. (2001), observam em tecido de PN, níveis elevados de IGE, IL-5 e eotaxina.

LAMBLIN et al. (2001), analisando biópsia de mucosa brônquica de pacientes com PN e hiperreatividade dos brônquios, notam níveis elevados de mRNA para IL-5 e eotaxina neste tecido.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 39 pacientes portadores de polipose nasal atendidos e operados na Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. No grupo, 22 pacientes (56,4%) eram do sexo masculino e 17 (43,6%) do sexo feminino. A idade variou de 16 a 88 anos , com média de 42,6 anos \pm 16,9 anos (média \pm desvio-padrão).

Foram utilizados, neste estudo, os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

- **Critérios de inclusão:** Foram incluídos unicamente os pacientes que apresentavam diagnóstico de polipose nasal bilateral e que seriam submetidos a tratamento cirúrgico.
- **Critérios de exclusão:** Foram excluídos pacientes portadores de pólipos único (antrocoanal, esfenocoanal) ou de outras doenças correlacionadas

com a polipose nasal, como fibrose cística, discinesia ciliar primária e rinosinusite fúngica. Por último, foram descartados aqueles os quais não foi possível classificar como alérgicos ou não-alérgicos.

Os 39 pacientes assim selecionados foram divididos em dois grupos:

- grupo alérgicos (13 pacientes)

- história típica de rinite alérgica (prurido nasal, espirros, rinorréia, obstrução nasal)

- IgE específica positiva para ácaro, fungo e/ou barata

- teste cutâneo de hipersensibilidade positivo

- grupo não-alérgicos (26 pacientes)

- ausência de história de rinite alérgica

- IgE específica negativa (classe 0)

- teste cutâneo de hipersensibilidade negativo

Grupo-controle: Foi constituído por 11 adultos voluntários, sem nenhum antecedente de sintomatologia nasal e/ou sintomas alérgicos de qualquer natureza. O exame das fossas nasais, com endoscópio rígido, mostrava-se normal. Neste grupo, 7 indivíduos (63,6%) eram do sexo masculino e 4 (36,4%) eram do sexo feminino. A idade variou de 25 a 42 anos com média de $29,8 \pm 5,3$ anos (média \pm desvio padrão).

3.1. HISTÓRIA E QUADRO CLÍNICO

Durante a consulta pré-operatória todos pacientes foram questionados quanto aos seguintes aspectos:

- tempo de evolução da polipose nasal;
- presença de outra doença crônica, tal como diabetes, hipertensão arterial sistêmica, fibrose cística, discinesia ciliar, etc;
- tabagismo;
- história familiar de pólipos nasal;
- história de rinite alérgica e/ou alergia;
- sinais e/ou sintomas de intolerância ao ácido acetilsalicílico;
- sinais e/ou sintomas de asma brônquica;

Quanto ao quadro clínico, foi solicitado aos pacientes que atribuíssem uma nota 1 a 10 aos seguintes sintomas: cefaléia, obstrução nasal, hiposmia, secreção purulenta, coriza e tosse. Considerou-se como sendo nota 1 o estado sem o sintoma e nota 10 com o sintoma intenso.

Todos os dados da anamnese e exames foram anotados em uma ficha (Anexo A).

Os pacientes foram acompanhados no pós operatório no mínimo uma vez a cada três meses. No pós operatório imediato os pacientes fizeram uso

de antibiótico sistêmico (amoxicilina) por 21 dias, além de lavagem nasal 4 a 6 vezes por dia com soro fisiológico. Após este período os pacientes foram mantidos com corticóide tópico (spray) e lavagem nasal com soro fisiológico, duas vezes ao dia. Ao completarem 18 meses de pós operatório (tolerância de 30 dias para mais ou menos) os pacientes sem recidiva de PN (30/39) foram biopsiados na face meatal da concha média nasal. Nos pacientes que apresentaram recidiva da PN (nove pacientes, sendo seis não alérgicos e três alérgicos) foi realizada a retirada de um fragmento do pólipó recidivado. Todos pacientes foram orientados a não utilizarem nenhum tipo de medicação, tópica ou via oral, nos 30 dias anteriores à biópsia.

Foram obtidos os consentimentos do paciente por escrito. O primeiro consentimento foi antes da cirurgia e o segundo antes da biópsia. (Anexo B). O estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.2. EXAME FÍSICO

Todos pacientes foram submetidos ao exame endoscópico da fossa nasal, com endoscópio rígido de 4,0mm e 30 graus, para confirmar o diagnóstico de polipose nasal. No pós operatório os pacientes foram acompanhados pelo menos uma vez a cada três meses até completarem 18 meses de pós operatório.

3.3. EXAMES SÉRICOS

Foi realizada coleta de sangue dos pacientes portadores de polipose nasal, em jejum, uma semana antes e dezoito meses após o ato cirúrgico, e do grupo-controle, para realização dos seguintes exames:

dosagem sérica de IgE total: Para a pesquisa de IgE total, foi usado o método de fluorimunoensaio UniCAP Specific IgE - Pharmacia, baseado em complexos alergênicos em fase sólida e anticorpos monoclonais (Anexo C).

dosagem sérica de Imunoglobulinas (IgA,IgG,IgM) realizada através da nefelometria cinética (Anexo D).

dosagem sérica de IgE específica (RAST): Para a pesquisa de IgE específica foi usado o método de fluorimunoensaio UniCAP Specific IgE - Pharmacia, baseado em complexos alergênicos em fase sólida e anticorpos monoclonais (Anexo E).

leucograma: A contagem total de leucócitos bem como o diferencial, para a contagem de eosinófilos, foi realizada pela Classificação Leucocitária em Analisador Hematológico CELL DYN 3.000/3.500 ABBOTT, através de múltiplos ângulos pós-dispersão do *laser* polarizado. A análise foi feita à temperatura ambiente em até seis horas após a coleta do sangue.

3.4. TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE

Foram efetuados testes cutâneos, em todos os grupos, para os seguintes alérgenos:

Aspergillus fumigatus, *Penicillium notatum*, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, Gato, Cão, *Lolium perene*, *C. herbarum*, *E. mainei*, *T. putrescentiae*, *B. tropicalis* e *B. kulagini*.

Nos grupos de pacientes portadores de polipose nasal o exame foi realizado uma semana antes da cirurgia.

Os exames ocorreram segundo a técnica de DREBORG (1981) da seguinte forma:

- a região do teste (antebraço) foi limpa suavemente com algodão embebido em álcool, sem nenhum traumatismo, a fim de evitar-se irritação da pele;

- foram feitas 14 marcas na região do teste, utilizando uma caneta dermatográfica, a uma distância de aproximadamente 3 cm uma da outra, dispostas em três linhas paralelas;

- colocou-se uma gota de cada alérgeno perto da marca que lhe correspondia, de acordo com a distribuição dos alérgenos no *kit*;

- a pele foi perfurada pressionando-se a lanceta (lanceta de Østerballe, uma para cada antígeno) sobre a superfície da pele, e num ângulo de 90°,

na região central da gota de alérgeno, durante cinco segundos, evitando-se sangramento;

- a pele foi, então, sendo secada com papel absorvente macio, sem pressioná-la nem esfregá-la;

- Efetuou-se a leitura quinze minutos após a realização do exame, desenhando-se as pápulas resultantes com uma caneta dermatográfica de ponta fina, inclusive os controles;

- Os resultados foram copiados com uma fita adesiva transparente e transportados para um papel milimetrado na mesma ordem que se indicou no formulário, para cálculo dos mesmos.

3.5. COLETA DE MATERIAL NASAL

Pólipo nasal

A coleta de fragmentos dos pólipos nasais foi efetuada durante o ato cirúrgico com anestesia geral e transcorreu seguindo-se as etapas abaixo descritas:

- preparação da fossa nasal com lidocaína a 2% e adrenalina 1:2.000;

- exérese cirúrgica cuidadosa do pólipo sob visão endoscópica (Figura 2);

- separação de dois fragmentos do pólipo com aproximadamente cinco mm de diâmetro cada;

- um dos fragmentos foi colocado em recipiente com formol para coloração com hematoxilina e eosina;

- o segundo fragmento foi cortado em pequenos pedaços e sua transferência para cinco ml de solução de NaCl a 0.9% por cinco minutos. A suspensão foi centrifugada por dez minutos a 3.000 rotações por minuto. O sobrenadante foi separado e guardado em *freezer* a -70°C até a realização do teste por ensaio imunoenzimático (ELISA) (BACHERT et al., 1997; SIMON et al., 1997).

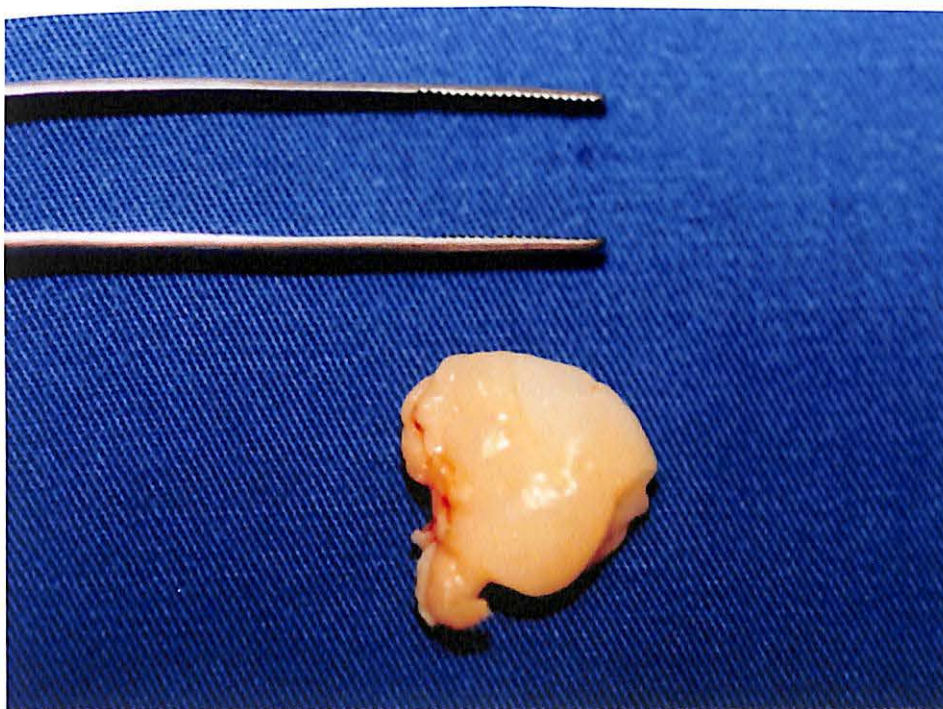


FIGURA 2 – Pólipo nasal logo após a exérese cirúrgica

Mucosa nasal do grupo-controle e no pós operatório

A coleta de fragmentos de mucosa normal do grupo-controle e dos pacientes no pós operatório sem recidiva de PN (30/39) foi feita da seguinte forma:

- instilação de anestésico local (lidocaína a 2%) na fossa nasal;
- retirado, com pinça Grünwald, de dois fragmentos de mucosa da face meatal da concha média. Este procedimento foi realizado sob visão de endoscópio rígido de 4,0mm e 30°.
- um dos fragmentos foi colocado em recipiente com formol para coloração com hematoxilina e eosina;
- o outro fragmento foi cortado em pequenos pedaços e transferido para cinco ml de solução de NaCl a 0.9% por cinco minutos. A suspensão foi centrifugada por dez minutos a 3.000 rotações por minuto. O sobrenadante foi separado e guardado em *freezer* a -70° C até a realização do teste por ensaio imunoenzimático (ELISA) (BACHERT et al., 1997; SIMON et al., 1997);

Pólipo nasal recidivado

A coleta de fragmentos dos pólipos nasais no pós operatório de pacientes com recidiva da PN (9/39) foi efetuada com anestesia tópica e transcorreu seguindo-se as etapas abaixo descritas:

- instilação de anestésico local (lidocaína a 2%) na fossa nasal;

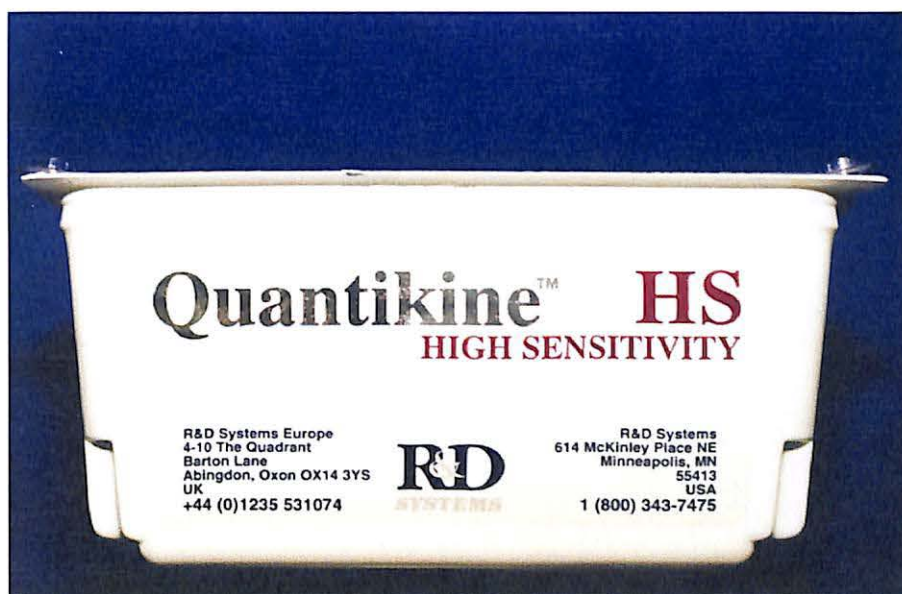
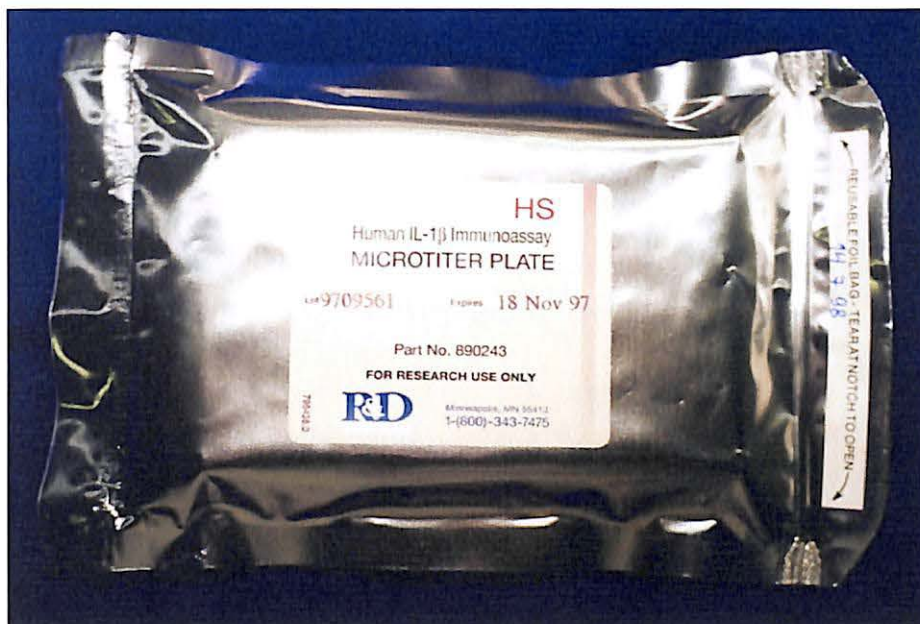
- retirado, com pinça Grünwald, de dois fragmentos de pólipos nasal recidivado. Este procedimento foi realizado sob visão de endoscópio rígido de 4,0mm e 30°.

- um dos fragmentos foi colocado em recipiente com formol para coloração com hematoxilina e eosina;

- o outro fragmento foi cortado em pequenos pedaços e transferido para cinco ml de solução de NaCl a 0.9% por cinco minutos. A suspensão foi centrifugada por dez minutos a 3.000 rotações por minuto. O sobrenadante foi separado e guardado em *freezer* a -70° C até a realização do teste por ensaio imunoenzimático (ELISA) (BACHERT et al., 1997; SIMON et al., 1997);

3.6. ENSAIO IMUNOENZIMÁTICO (ELISA) PARA DOSAGEM DAS CITOCINAS INTERLEUCINA-1 (IL-1 β), INTERLEUCINA-3 (IL-3), INTERLEUCINA-4 (IL-4) E INTERLEUCINA-5 (IL-5)

A determinação da concentração de interleucina-1 β , 3, 4 e 5 em macerado de pólipos nasal e mucosa nasal (controle e pós operatório) foi efetuada por método imunoenzimático, através do uso de *kit* comercial disponível (R&D - Mineápolis, EUA - Lote 9716605) (Figuras 5 e 6). No grupo-controle as interleucinas foram dosadas em macerado de mucosa nasal normal. A metodologia empregada está descrita no Anexo F.



FIGURAS 3 e 4 – *kit* comercial utilizado (R&D - Mineápolis, EUA) para a realização do ELISA

3.7. MÉTODO DE COLORAÇÃO COM HEMATOXILINA E EOSINA PARA HISTOLOGIA

A coloração com hematoxilina e eosina foi realizada conforme descrito abaixo:

- hematoxilina férrica de Harris - 10 minutos;
- lavagem com água destilada - 5 minutos;
- eosina - 5 minutos;
- lavagem com água destilada - 5 minutos;
- montagem com lamínula em meio glicergel;

3.8. ANÁLISE DOS RESULTADOS

Na análise dos resultados foram estudados e relacionados os seguintes dados:

- idade e sexo dos pacientes;
- asma e intolerância ao ácido acetilsalicílico;
- quadro clínico;
- eosinófilos e imunoglobulinas séricas (IgE total, IgA, IgG e IgM);
- ELISA (interleucinas 1 β , 3, 4 e 5) – grupos pré e pós operatório e grupo com e sem recidiva da PN no pós operatório;
- histologia.

3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação entre grupos foi realizada utilizando-se testes estatísticos paramétricos e não-paramétricos levando-se em consideração a natureza dos dados e a variabilidade das medidas efetuadas. Foram utilizados os seguintes testes estatísticos, sempre com o nível de significância fixado em 5%:

- teste t de Student para amostras independentes para a comparação entre grupos da variável quantitativa de idade. Tal teste paramétrico é utilizado para se compararem as médias de duas amostras independentes;

- análise de variância para comparação entre grupos dos dados de exames laboratoriais que apresentaram homogeneidade em suas variâncias (dados homocedásticos). Os parâmetros testados foram: IgA, IgG e IgM. Esse teste paramétrico foi empregado para se confrontarem as médias dos três grupos em relação a cada um dos parâmetros avaliados;

- teste de Kruskal-Wallis para comparação entre grupos dos dados de exames laboratoriais que não apresentaram homogeneidade em suas variâncias (dados heterocedásticos). Esse teste não-paramétrico foi utilizado para: eosinófilos, IgE, IL-3 e IL5, comparando-se os três grupos em relação às variáveis citadas;

- teste de Mann-Whitney, não-paramétrico, usado para a confrontação dos grupos alérgicos e não-alérgicos, relativamente aos sintomas

apresentados (cefaléia, obstrução nasal, hiposmia, coriza e tosse). Este teste também foi utilizado para comparar os níveis de interleucinas dos grupos no pós operatório.

- teste de Wilcoxon para comparar os dados entre o pré e o pós operatório de cada grupo.

- teste qui-quadrado para se observar a homogeneidade dos três grupos em relação ao sexo dos pacientes e à proporção de asmáticos. Para a comparação de freqüências / proporções entre as três amostras, segundo sexo e presença de asma, utilizou-se o também não paramétrico teste exato de Fisher, devido ao pequeno número de casos observados em cada casela (SOKAL; ROHLF, 1969; SIEGEL, 1975; SNEDECOR, COCHRAN, 1982).

4. RESULTADOS

4.1. IDADE E SEXO DOS PACIENTES

A faixa etária dos pacientes variou de 16 anos a 88 anos (Gráfico 1), sendo que a média e o desvio-padrão da idade de cada grupo estão detalhados na Tabela 1 e Gráfico 1.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DA MÉDIA, DESVIO-PADRÃO E AMPLITUDE DA IDADE DOS PACIENTES NOS GRUPOS ESTUDADOS

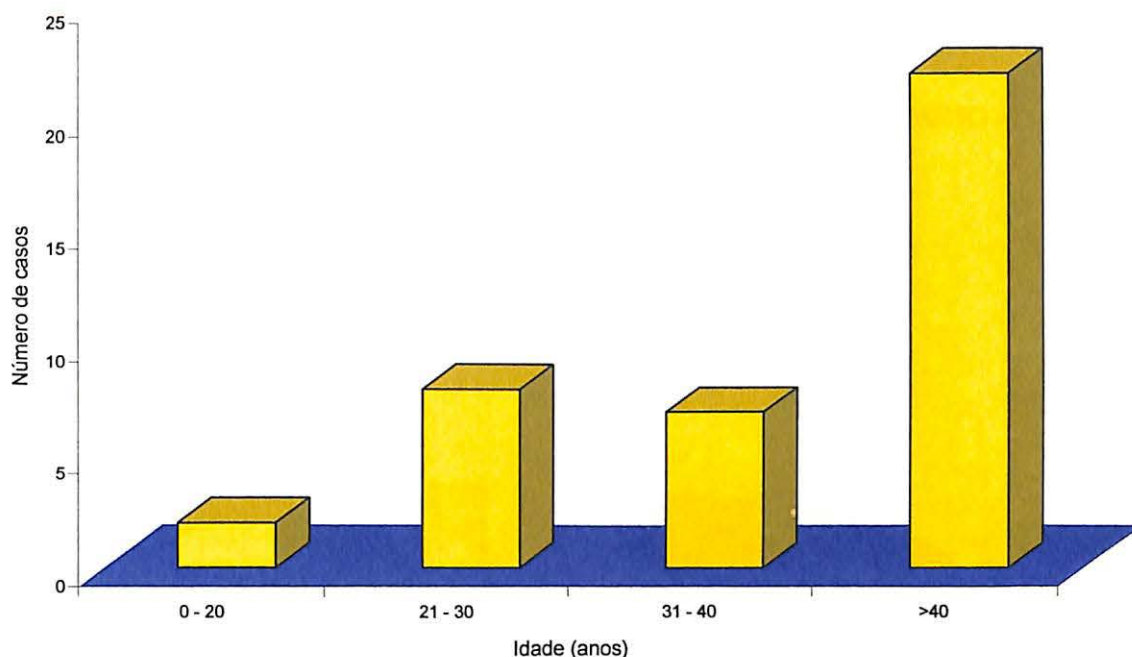
Grupos		Não-alérgicos (n=26)	Alérgicos (n=13)	Controle (n=11)
<i>Idade</i> (anos)	média ± dp	45,3 ± 18,6	37,3 ± 12,0	29,8 ± 5,3
	amplitude	16 -88	18 - 58	25 - 42

Nota: dp - desvio-padrão

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos alérgicos e não alérgicos

Teste estatístico utilizado: teste t de student

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À IDADE

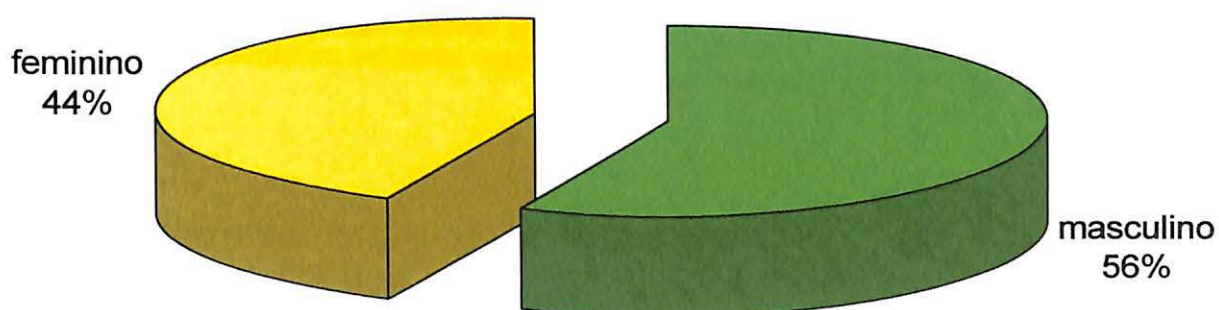


Quanto ao sexo, considerando-se todos os pacientes estudados, ocorreu um discreto predomínio da incidência de PN no sexo masculino. (Tabela 2 e Gráfico 2). Os dados referentes a idade e sexo estão nos Anexos G,H e I.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DO SEXO DOS PACIENTES NOS GRUPOS ESTUDADOS

Grupos	Não-alérgicos (n=26)	Alérgicos (n=13)	Controle (n=11)
Sexo feminino	10 (38,5%)	7 (53,8%)	4 (36,4%)
masculino	16 (61,5%)	6 (46,2%)	7 (63,6%)

Nota: Não houve diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre os três grupos
 Teste estatístico utilizado: teste qui-quadrado

GRAFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES PORTADORES DE PN QUANTO AO SEXO

4.2. ASMA E INTOLERÂNCIA AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

4.2.1. Incidência de Asma nos Grupos de Estudo

Quando os pacientes dos grupos de alérgicos e não-alérgicos foram comparados, observou-se uma incidência significativamente maior ($p < 0,001$) de asma entre os primeiros. (Tabela 3 e Gráfico 3). Dos 15 pacientes portadores de asma, 11 (73,3%) possuíam mais de 30 anos de idade, sendo que a idade média do aparecimento de asma foi de 34,6 anos.

Os dados referentes a asma e intolerância ao AAS estão nos Anexos G,H e I.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DA INCIDÊNCIA DE ASMA NOS GRUPOS ESTUDADOS

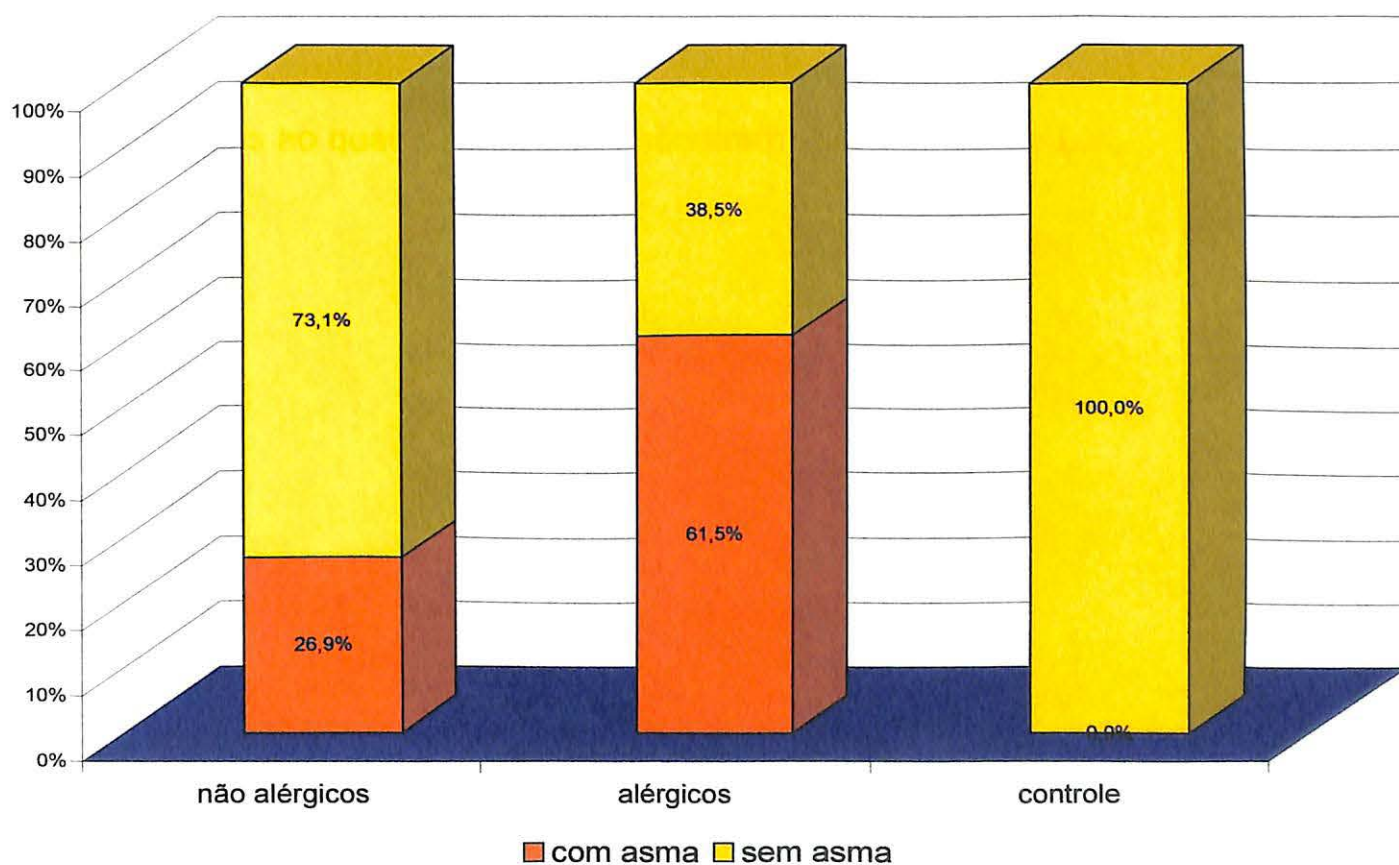
	Grupos	Não alérgicos (n=26)	Alérgicos (n=13)	Controle (n=11)
<i>Asma</i>	sim	7 (26,9%)	8 (61,5%)	-
	não	19 (73,1%)	5 (38,5%)	11 (100%)

Nota: dp - desvio padrão

Valores assinalados quando estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$)

Teste estatístico utilizado: teste qui-quadrado

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES QUANTO À PRESENÇA DE ASMA



4.2.2. Incidência de Intolerância ao AAS nos Grupos Estudados

Com base na história clínica, diagnosticou-se intolerância ao AAS em quatro pacientes, sendo dois de cada grupo (alérgico e não-alérgico) (Anexos G, H e I). Não houve, portanto, diferença significativa na incidência de intolerância ao AAS entre os dois grupos.

4.3. QUADRO CLÍNICO

Quando se compararam as médias aritméticas dos grupos alérgicos e não-alérgicos, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos para nenhum dos sintomas (Tabela 4 e Gráfico 4). Os dados referentes ao quadro clínico se encontram nos Anexos J e L.

GRÁFICO 4 - AVALIAÇÃO DO QUADRO CLÍNICO PELOS PACIENTES

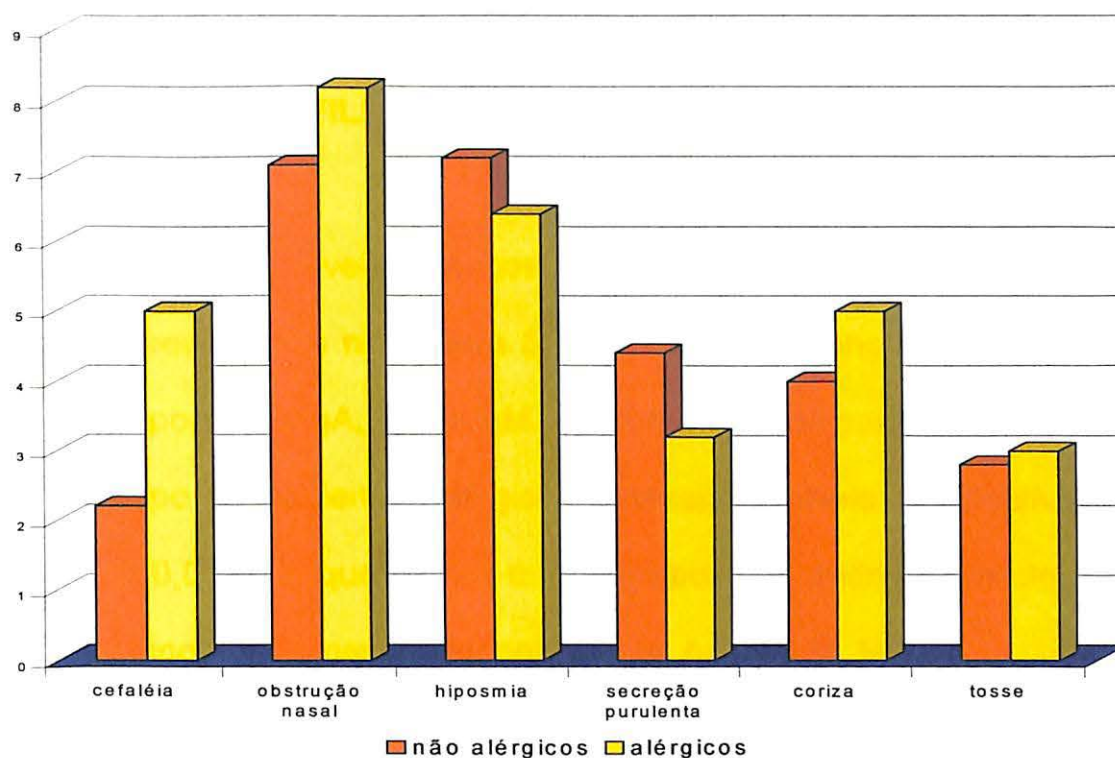


TABELA 4 - AVALIAÇÃO DO QUADRO CLÍNICO PELOS PACIENTES

Grupos		Não-alérgicos (n=26)	Alérgicos (n=13)
Cefaléia	Médias (escores)	2,2	5,0
Obstrução nasal	Médias (escores)	7,1	8,2
Hiposmia	Médias (escores)	7,2	6,4
Secreção purulenta	Médias (escores)	4,4	3,2
Coriza	Médias (escores)	4,0	5,0
Tosse	Médias (escores)	2,8	3,0

Nota: Não houve diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos alérgicos e não alérgicos

Teste estatístico utilizado: teste de mann whitney

4.4. EOSINÓFILOS E IMUNOGLOBULINAS (IgE, IgA, IgG e IgM)

Os níveis séricos de eosinófilos e imunoglobulinas estão representados na Tabela 5. Não houve diferença significativa entre os três grupos para IgA, IgG e IgM. Contudo, para os parâmetros eosinófilos e IgE o grupo de pacientes alérgicos apresentou níveis significativamente maiores ($p < 0,001$) do que os dos outros grupos. Os dados referentes a eosinófilos e imunoglobulinas se encontram nos Anexos M, N e O.

TABELA 5 - CONCENTRAÇÃO DE EOSINÓFILOS E IMUNOGLOBULINAS E, A, G e M ENCONTRADOS NOS GRUPOS ESTUDADOS

	Grupos	Não-alérgicos (n=26)	Alérgicos (n=13)	Controle (n=11)
<i>Eosinófilos*</i>	Média ± dp amplitude	4,85 ± 4,9 1,2 - 25,1	8,6 ± 5,0 1,2 - 18	1,7 ± 0,6 0,9 - 2,8
<i>IgE**</i>	Média ± dp amplitude	151,8 ± 146,2 12 - 526	676,5 ± 614,9 118 - 2407	86,7 ± 65,6 12 - 212
<i>IgA***</i>	Média ± dp amplitude	258,9 ± 127,6 3,5 - 590	261,7 ± 85,5 103 - 384	214,5 ± 116,2 83 - 470
<i>IgG***</i>	Média ± dp amplitude	1235,6 ± 273,2 734 - 1790	1257,4 ± 223,1 866 - 1840	1113,2 ± 178,2 887 - 1350
<i>IgM***</i>	Média ± dp amplitude	139,8 ± 117,8 41 - 661	140,2 ± 53,7 55 - 230	91,6 ± 45,06 43 - 206

NOTA: dp - desvio padrão

* valores em percentagem (%) do total de leucócitos

** valores expressos em unidades internacionais/ mililitro (UI/mL)

*** valores expressos em miligrama/ decilitro (mg/dL)

Valores assinalados quando estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$)

Testes estatísticos utilizados: teste de kruskal - wallis (eosinófilos e IGE)

Análise de variância (IgA, IgG e IgM)

4.5. ELISA (INTERLEUCINAS 1 β , 3, 4 E 5)

Os resultados das dosagens, através de ELISA, das interleucinas estão representados na Tabela 6.

Foi possível observar que o grupo de pacientes alérgicos apresentou níveis significativamente maiores no pré operatório das interleucinas 3 e 4, enquanto entre os outros dois grupos (controle e o de não alérgicos) não houve diferença relevante.

Na Tabela 7 observamos os valores das interleucinas comparando-se os grupos com e sem recidiva da PN, independente dos pacientes serem alérgicos ou não. Notamos uma redução significativa de todas interleucinas estudadas no pós operatório.

As concentrações das interleucinas 1 e 5 foram significativamente maiores no grupo de pacientes com recidiva da PN quando comparados ao grupo de pacientes sem recidiva da PN. No grupo de pacientes com PN e que não tiveram recidiva, houve uma redução significativa nos níveis de todas interleucinas estudadas, enquanto que no grupo de pacientes com PN e que tiveram recidiva houve uma redução significativa apenas da interleucina 1 no pós operatório. Na tabela 8 compara-se os níveis teciduais de interleucinas antes e após a cirurgia, independente da presença ou não de alergia. Nota-se uma redução significativa de todas interleucinas estudadas. Os dados referentes às interleucinas se encontram nos Anexos P, Q e R.

TABELA 6 - CONCENTRAÇÃO DAS CITOCINAS IL-1 β , 3, 4 e 5 ENCONTRADAS NOS GRUPOS ESTUDADOS (valores em picograma/mililitro)

Grupos:	Não alérgicos		Alérgicos		comparação entre grupos*
	Pré	Pós	Pré	Pós	
IL - 1	média \pm dp amplitude <i>comp. pré x pós*</i>	182.7 \pm 272.8 12 - 948 p < 0.001	112.9 \pm 185.9 11 - 687	181.8 \pm 319.8 12 - 948 p < 0.05	85.5 \pm 127.2 11 - 379 n.s.
IL - 3	média \pm dp amplitude <i>comp. pré x pós*</i>	30.6 \pm 21.9 10 - 96 n.s.	27.4 \pm 13.9 12 - 54	203.1 \pm 333.3 32 - 1169 p < 0.01	99.9 \pm 179.0 11 - 589 p < 0.001
IL - 4	média \pm dp amplitude <i>comp. pré x pós*</i>	- - -	- - -	39.3 \pm 21.0 11 - 80 p < 0.05	26.4 \pm 12.5 13 - 52 p < 0.001
IL - 5	média \pm dp amplitude <i>comp. pré x pós*</i>	21.5 \pm 16.2 4.2 - 53.4 n.s.	18.8 \pm 14.1 3.6 - 52.1	92.9 \pm 82.4 16.2 - 332 p < 0.01	47.9 \pm 63.1 11 - 182 n.s.

* Comparação entre grupos (teste de Mann-Whitney)

IL-3 e IL-5 - diferença significativa entre grupos somente no pré.

IL-1 - os 3 grupos não diferiram estatisticamente

* Comparação entre pré x pós (teste de Wilcoxon)

IL-1 - diferenças significantes em ambos os grupos

IL-3 - diferença significativa somente no grupo Alérgicos

IL-4 - diferença significativa somente no grupo Alérgicos

IL-5 - diferença significativa somente no grupo Alérgicos

TABELA 7 - CONCENTRAÇÃO TECIDUAL DAS CITOCINAS IL-1 β , 3, 4 e 5 NOS PACIENTES COM E SEM RECIDIVA DA PN APÓS A CIRURGIA (valores em picograma/mililitro)

Grupos:	Sem recidiva (30/39)		Com recidiva (9/39)		comparação entre grupos*
	Pré	Pós	Pré	Pós	
IL - 1	média \pm dp amplitude comp. pré x pós*	115.3 \pm 214.0 12 - 968 $p < 0.001$	46.0 \pm 66.6 11 - 277	386.0 \pm 384.4 12 - 948 $p = 0.05$	235.7 \pm 243.3 25 - 687 $p < 0.001$
IL - 3	média \pm dp amplitude comp. pré x pós*	46.8 \pm 35.9 10 - 130 $p < 0.05$	26.8 \pm 13.9 12 - 54	225.2 \pm 398.5 15 - 1169 n.s.	119.6 \pm 197.3 11 - 589 n.s.
IL - 4	média \pm dp amplitude comp. pré x pós*	40.3 \pm 21.8 15 - 80 $p < 0.01$	24.1 \pm 11.1 13 - 42	36.3 \pm 22.0 11 - 51 n.s.	33.3 \pm 16.4 21 - 52 n.s.
IL - 5	média \pm dp amplitude comp. pré x pós*	36.6 \pm 27.6 4.2 - 109 $p < 0.001$	12.7 \pm 5.6 3.6 - 22.0	79.4 \pm 110.4 4.6 - 332 n.s.	68.0 \pm 60.7 22 - 182 $p < 0.001$

* Comparação entre grupos (teste de Mann-Whitney)

IL-3 e IL-5 - diferença significativa entre grupos somente no pós-cirurgia

* Comparação entre pré x pós (teste de Wilcoxon)

IL-1 - diferenças significantes em ambos os grupos

IL-3 - diferença significativa somente no grupo Sem recidiva

IL-4 - diferença significativa somente no grupo Sem recidiva

IL-5 - diferença significativa somente no grupo Sem recidiva

TABELA 8 - CONCENTRAÇÃO TECIDUAL DAS CITOCINAS IL-1 β , 3, 4 e 5 NOS DOIS GRUPOS DE PACIENTES SOMADOS (ALÉRGICO E NÃO ALÉRGICO), ANTES E APÓS A CIRURGIA, INDEPENDENTE DA PRESENÇA OU NÃO DE RECIDIVA DA PN. (valores em picograma/mililitro)

		Pré	Pós	comparação pré x pós*
IL - 1	média \pm dp amplitude	182.9 \pm 286.2 12 - 968	102.9 \pm 164.9 11 - 687	p < 0.001
IL - 3	média \pm dp amplitude	96.0 \pm 217.3 10 - 1169	53.3 \pm 109.8 11 - 589	p < 0.01
IL - 4	média \pm dp amplitude	39.3 \pm 20.9 11 - 80	26.4 \pm 12.5 13 - 52	p < 0.05
IL - 5	média \pm dp amplitude	47.3 \pm 60.8 4.2 - 332	29.8 \pm 41.8 3.6 - 182	p < 0.001

* Comparação entre pré x pós (teste de Wilcoxon)
diferenças significantes para IL-1, IL-3, IL-4 e IL-5

4.6. HISTOLOGIA

O exame histológico através da coloração com hematoxilina e eosina evidenciou intenso infiltrado eosinofílico em 37 (94,8%) dos 39 pacientes portadores de PN estudados (Figuras 11, 12 e 13). Em dois destes não foi visualizada eosinofilia tecidual importante, sendo que ambos pertenciam ao grupo de não-alérgicos. O aspecto histológico de todos os indivíduos do grupo controle foi normal, sem processo inflamatório.

O exame realizado no pós operatório revelou intenso infiltrado eosinofílico em todos pacientes com recidiva da PN (9/9). No tecido retirado da concha média dos pacientes sem recidiva não foi visualizada eosinofilia importante em nenhum dos casos (30/30).

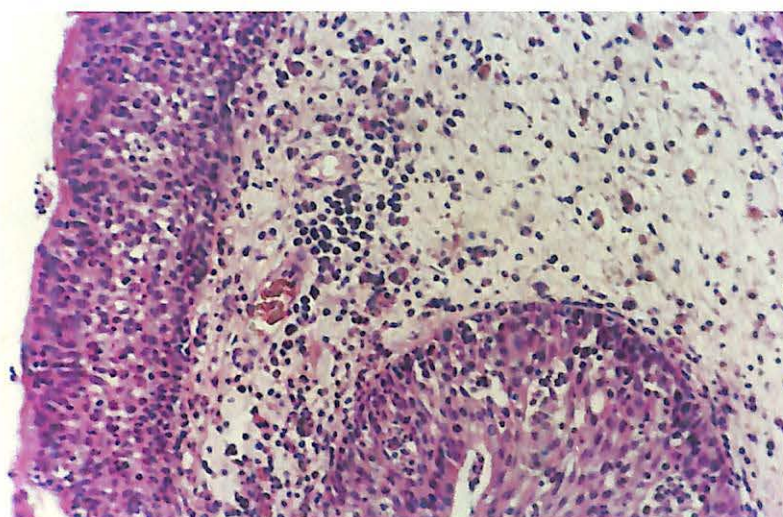
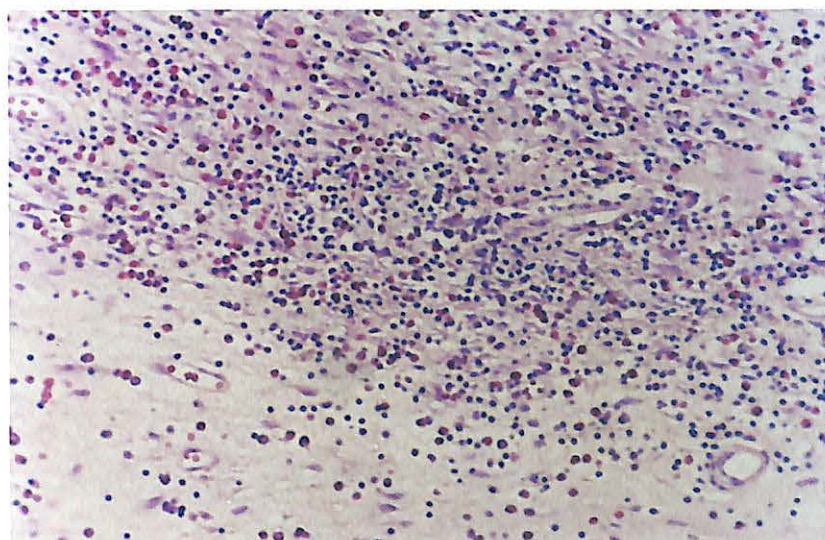
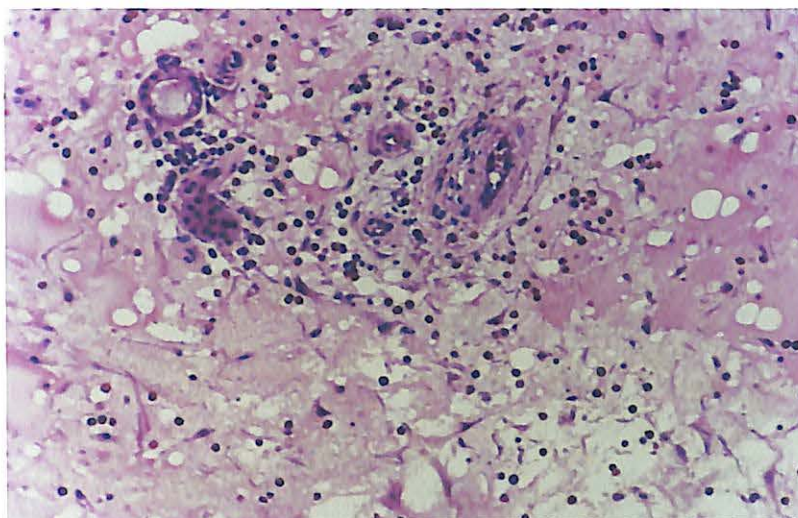


FIGURA 11 – Pólipo nasal como intenso infiltrado eosinofílico.
(microscopia óptica - H&E x 200)



FIGURAS 12 e 13 – Intenso infiltrado eosinofílico em toda extensão do tecido (pólipo nasal) (microscopia óptica - H&E x100 e x200)

5. DISCUSSÃO

A PN apresenta-se como um verdadeiro desafio ao otorrinolaringologista, pois em pleno século XXI, com as mais recentes tecnologias - aplicadas ao campo da microbiologia, imunologia, e das cirurgias endoscópicas endonasais - a nossa disposição, ainda existem muitos pontos obscuros a serem esclarecidos nesta doença.

A exata fisiopatologia da PN ainda é desconhecida (FRERICHS ,1843 apud BILLROTH,1885, BILLROTH, 1885; HIRSCH, 1931; JENKINS, 1932; DOLOWITZ; DOUGHERTY 1966, WEILLE, 1966, CAPLIN et al., 1971, CAUNA et al., 1972; TOS, 1990; OHNO et al., 1991, DRAKE-LEE, 1992; BERNSTEIN et al., 1997, PONIKAU et al., 1999; LUXENBERGER et al., 2000, BECKER, 2001). Existe nesses pacientes um complexo e intenso infiltrado inflamatório com a presença de inúmeros mediadores químicos (OPPENHEIMER, ROSENSTEIN, 1979, JACOBS et al., 1983). É mais provável que a PN não represente uma doença única, mas seja a manifestação nasal de diferentes doenças.

Discutiremos esses diversos aspectos separadamente, além dos aspectos clínicos e terapêuticos, baseados nos resultados obtidos.

5.1 IDADE

Entre os pacientes portadores de PN estudados, a idade variou de 16 anos a 88 anos, sendo que a média do grupo foi de 42,6 anos \pm 16,9 anos (16 anos-88 anos) (média \pm desvio-padrão).

Houve um predomínio de indivíduos com mais de 30 anos, representando quase 75% (29/39) do total. Tais dados corroboram com aqueles referidos na literatura. SETTIPANE; CHAFEE (1977) em uma revisão de 149 casos, encontraram 122 (82%) com mais de 30 anos. Informações semelhantes são relatados por JAMAL; MARANT (1987) e GRANSTRÖM et al. (1992), sugerindo a alta prevalência dessa doença a partir da terceira década de vida.

Não encontramos diferença significativa entre a idade dos pacientes nos dois grupos estudados, alérgicos e não-alérgicos. Enquanto que a idade média no primeiro grupo de alérgicos foi de 37,3 anos, no de na alérgicos foi de 45,3 anos.

É interessante notar que, assim como na literatura, encontramos pouquíssimos casos nas duas primeiras décadas de vida, sugerindo que, com exceção dos portadores de fibrose cística, a PN raramente acomete pessoas nessa faixa etária.

5.2 SEXO

Do total de 39 pacientes portadores de PN, 22 (56,4%) eram do sexo masculino. Esses dados confirmam aqueles que observados na literatura, com predomínio do sexo masculino (MOLONEY, 1977, JAMAL; MARANT, 1987; GRANSTRÖM et al., 1992).

5.3 QUADRO CLÍNICO

Os pacientes portadores de PN freqüentemente cursam com rinosinusite crônica associada, sendo seu quadro clínico normalmente caracterizado por cefaléia, obstrução nasal, hiposmia, secreção purulenta, coriza e tosse.

Embora alguns autores, como SETTIPANE et al. (1991), sugerem que a presença de alergia associada à PN poderia exacerbar a sintomatologia desses pacientes, em nossa casuística não observamos diferença significativa entre os dois grupos (alérgicos e não-alérgicos) em relação ao quadro clínico. Em ambos, os principais sintomas foram obstrução nasal e hiposmia. O grupo de pacientes alérgicos apresentou escores piores para cefaléia, obstrução nasal, coriza e tosse. Entretanto não houve diferença estatisticamente significativa para nenhum dos sintomas.

5.4. ATOPIA

O papel da atopia na fisiopatologia da PN é motivo de controvérsia há muitos anos. Vários autores acreditam que a alergia tem um papel importante na formação dos pólipos (KERN; SCHNECK, 1933, SAMTER; BECKER, 1947, BERDAL, 1954, BLUMSTEIN, 1966, BAUMGARTEN et al., 1980, CALENOFF et al., 1983, JACOBS et al., 1983, TOS, 1990; GRANSTRÖM et al., 1992, DAVIDSSON; HELLQUIST, 1993, ASERO, BOTTAZZI, 2001). Contudo estudos recentes com citocinas têm sugerido o contrário (MILLER et al., 1994, TERADA et al., 1995, SIMON et al., 1997, BECK et al., 1996, BACHERT et al., 2001, VOEGELS et al., 2001).

Considerando tal polêmica, dividimos os nossos pacientes em dois grupos, o de alérgicos e o de não-alérgicos. Os alérgicos perfizeram 33,3% do total de pacientes com PN, o que corresponderia à incidência de atopia na população geral de um grande centro urbano como São Paulo (CASTRO, 1997). GRANSTRÖM et al. (1992) e HAMILOS et al. (1993) também relatam uma incidência de alergia entre os portadores de PN em torno de 30%. SETTIPANE et al. (1991) ressalta que, apesar de a polipose nasal não ser mais freqüente em pacientes atópicos, quando essas doenças coexistem ocorre uma exacerbação da PN.

5.5. ASMA E INTOLERÂNCIA AO AAS

Existe uma relação próxima entre a formação de pólipos nasais e a existência de intolerância a AAS. Pacientes com intolerância a AAS freqüentemente apresentam asma (GILBERT, 1911 apud PROBST et al. ,1992). Já em 1922, WIDAL et al. descreveram a associação da tríade: asma, polipose e intolerância a AAS, recebendo a denominação de "Tríade de Fernand Vidal" (WIDAL, 1922). Redescrito pelo americano SAMTER (1967), este quadro tornou-se conhecido nos EUA como "tríade de Samter". Pode haver um longo período entre o aparecimento da asma e dos pólipos nasais, geralmente por volta de 20 anos. A ocorrência da asma precede o aparecimento dos pólipos numa freqüência de 6:1 (SETTIPANE, 1997).

A ocorrência de asma em pacientes portadores de PN varia de 18% a 42%, conforme a literatura, como já demonstrado no Quadro 1. Em nossa casuística, encontramos 38,4% (15/39) de asmáticos, o que estaria de acordo com esses autores. Pode haver também um componente familiar. Muitas vezes o quadro é grave e o paciente torna-se corticodependente. Pode ser precedido por uma rinite perene (rinite eosinofílica não alérgica – RENA), refratária a tratamentos, de aparecimento já na idade adulta. Os eosinófilos estão aumentados no citograma nasal e no sangue e a IgE total é normal.

Estes pacientes devem ser acompanhados periodicamente pelo otorrinolaringologista, pois a polipose costuma aparecer posteriormente à

asma e é bastante evidente o melhor prognóstico no tratamento clínico da polipose quando diagnosticada em estágio inicial.

A intolerância a AAS não ocorre exclusivamente com os salicilatos, pode haver reação cruzada com a maioria dos antiinflamatórios não esteróides (AINE). Os pacientes devem ser orientados quanto às substâncias a serem evitadas, o que inclui medicamentos de venda livre e uso corrente, como sal de frutas, antigripais, etc. A orientação estende-se também à alimentação, pois também podem ocorrer reações após ingestão de tartrazina, um corante alimentar quimicamente semelhante ao AAS.

Para se fazer o diagnóstico da intolerância a salicilatos, são importantes a história clínica e provas de provocação. A terapia se baseia na exclusão dos salicilatos e substâncias que provoquem reação cruzada. Alguns autores preconizam dessensibilização à aspirina (GRANSTROM, 1992).

LARSON e TOS (1994) compararam 96 pacientes portadores de polipose nasal, sem asma, rinosinusite aguda recorrente, intolerância a AAS ou alergia, com 84 pacientes que apresentavam estas condições. Após um *follow-up* mínimo de 4 anos, os pacientes que apresentavam as condições associadas necessitaram de mais intervenções cirúrgicas e maior número de tratamentos com corticóide tópico.

A asma, como um marcador do mais alto estágio de doença respiratória inflamatória, parece ser um importante fator de risco para a recorrência da PN. No entanto este risco não constitui uma contra-indicação para cirurgia, pois o tratamento cirúrgico de pacientes com polipose nasal e

asma parece interferir favoravelmente no quadro pulmonar destes pacientes (NAKAMURA et al., 1999; VOEGELS et al., 2000).

Em vários estudos ressalta-se que o surgimento de asma se dá principalmente a partir da terceira década de vida (PEARSON, 1963, DELANEY, 1973, CHAFEE; SETTIPANE, 1974, SCHENCK, 1974, MOLONEY, 1977, BROWN et al., 1979, HOLOPAINEN et al., 1979, DRAKE-LEE et al., 1984, STEVENS; BLAIR, 1988, JANTTI-ALANKO et al., 1989; VLEMING et al., 1991, WONG et al., 1992, LARSEN; TOS, 1994, GOSEPATH et al., 1999, SCHAVIANO et al., 2000), com média de manifestação aos 35 anos. No nosso estudo também houve uma incidência maior da doença a partir da terceira década de vida. Dos 15 pacientes portadores de asma, 11 (73,3%) possuíam mais de 30 anos, sendo que a idade média do aparecimento da moléstia foi de 34,6 anos.

A ocorrência de intolerância ao AAS em indivíduos com PN varia de 3% a 35% dependendo do estudo (Quadro 1). Entre os nossos pacientes, 11,1% (4/36) manifestaram intolerância ao AAS, o que é compatível com os índices encontrados na literatura. Curiosamente, todos eles também apresentavam quadro asmático importante concomitante, formando a tríade clássica descrita por WIDAL et al. (1922).

5.6. INTERLEUCINA 1 (IL -1)

A interleucina 1 já foi denominada de pirógeno endógeno, fator ativador de linfócitos e catabolína. Ela é produzida por diversas células, tais como: as endoteliais, os linfócitos B, os fibroblastos e os macrófagos. Uma de suas principais funções é a de estimular linfócitos B e T a induzir a reação inflamatória. Outras funções da IL-1 incluem indução à febre por estímulo no SNC e estimulação para liberação de corticóide nas glândulas supra-renais. Praticamente todas as células do organismo respondem ao estímulo da IL-1 através de receptores específicos na membrana celular. Portanto a IL-1 é uma citocina inespecífica, presente em grande quantidade sempre que existe um processo inflamatório importante (HAMAGUCCI et al., 1994; MULLOL et al., 1994; ROITT et al., 1996; SAJI et al., 2000).

Em nosso estudo, decidimos dosar a fração- β da IL-1, que corresponde à fração ativa dessa citocina. Comparando os resultados pré-operatórios, observamos níveis de IL-1 β bem mais elevados nos pacientes com PN (alérgicos e não-alérgicos) quando comparados com o grupo-controle, sugerindo que a presença de IL-1 estaria relacionada com o processo inflamatório crônico presente no tecido com PN, não havendo relação com a ocorrência ou não de alergia. Contudo essa diferença entre o grupo-controle e os outros dois, não atingiu níveis estatisticamente significativos, impedindo que pudéssemos tirar conclusões respeitantes a essa diversidade. Estudos com maior casuística talvez evidenciem esta diferença.

Os níveis de IL-1 β no pós operatório reduziram-se significativamente ($p < 0,05$). Comparando-se os grupos de pacientes com e sem recidiva no pós operatório também podemos notar níveis significativamente menores no grupo de pacientes sem recidiva da PN ($p < 0,001$). Estes resultados sugerem que o tratamento levou a uma diminuição significativa nos níveis de IL-1 β nos dois grupos de pacientes (com e sem recidiva de PN), contudo a diminuição foi significativamente maior nos pacientes que não tiveram recorrência da PN.

5.7 INTERLEUCINA 3 (IL-3) e INTERLEUCINA 4 (IL-4)

A interleucina 3 era conhecida como hemopoietina multiespecífica. Ela estimula o crescimento dos precursores de todas linhagens hemopoiéticas e é produzida principalmente pelos linfócitos T (ROITT et al., 1996).

A IL-3 desempenha importante papel na migração e na ativação de eosinófilos nos processos alérgicos (LIU et al., 1998). Sua ação específica na PN e em especial sobre os eosinófilos presentes nessa patologia ainda é motivo de controvérsia.

ROTHENBERG et al. (1988), estudando *in vitro* eosinófilos humanos de sangue periférico de nove doadores, sendo sete alérgicos, submetem esses eosinófilos a exposição por três dias à IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α . Após o período citado, é observado que apenas os eosinófilos expostos à IL-3 têm

um aumento (70%) na viabilidade e de 54% na citotoxicidade contra larvas de *Schistosoma mansoni*.

HAMILOS et al. (1993) demonstram, através de hibridização *in situ* com mRNA, que em tecido de pólipos nasal existiria uma intensa eosinofilia e que esses eosinófilos seriam intensamente positivos para IL-3 mRNA. ALLEN et al. (1997), usando imunohistoquímica, chegam a resultados semelhantes. Esses autores sugerem ainda que neste tecido a IL-3 seria produzida pelos próprios eosinófilos.

Em contrapartida, BACHERT et al. (1997), analisando pólipos de 23 pacientes através de ELISA, não observa níveis significativamente elevados de IL-3 nesses tecidos.

Em nossa casuística encontramos níveis de IL-3 significativamente elevados apenas no grupo de pacientes alérgicos ($p < 0,001$). O grupo de pacientes não alérgicos apresentou valores de IL-3 mais elevados, quando comparado com o grupo controle, contudo esta diferença não foi significativa, o que estaria de acordo com os resultados obtidos por BACHERT et al. (1997).

Tais resultados sugerem que a IL-3 possuiria um papel importante na fisiopatologia da alergia, não estando, contudo, envolvida na fisiopatologia da PN.

A interleucina 4 era conhecida como fator ativador de linfócitos B. Sua principal característica é a indução e a ativação de linfócitos B para a produção de IgE (ROITT et al., 1996). Outra ação importante da IL-4 é levar

à transformação de linfócitos T HELPER (Th) em linfócitos T HELPER 2 (Th2).

O aumento da produção de IL-4 é característico das reações alérgicas (SCHLEIMER et al., 1992, ZANGRILLI et al., 1995, NACLERIO, 1997), causando elevada concentração de IgE (TEPPER et al., 1990).

Em nossa casuística, não houve variação estatisticamente significativa nos valores de IL-4 encontrados no tecido normal de mucosa nasal do grupo-controle e no tecido de pólipos nasais dos pacientes não-alérgicos, uma vez que todas as dosagens realizadas em ambos os grupos foram negativas. Por outro lado, quando comparados os valores de IL-4 encontrados no tecido de pólipos nasais de pacientes alérgicos com os dos não-alérgicos, observamos uma diferença significativa ($p < 0,001$), sendo que apenas uma dosagem de IL-4 no grupo de pacientes alérgicos foi negativa.

Esses nossos resultados sugerem uma forte associação da IL-4 com a presença de alergia e altos níveis séricos de IgE e, provavelmente, que o papel da IL-4 na eosinofilia encontrada na PN não deve ser importante (WALKER et al., 1992).

Ao analisarmos os níveis pós-operatórios das IL-3 e IL-4 notamos que nos pacientes com PN sem alergia estes níveis mantêm-se baixos, não havendo diferença estatística entre os níveis pré e pós operatório. Contudo, se observarmos o grupo de pacientes com PN e alergia notaremos uma diminuição significativa nos níveis de IL-3 e IL-4. Este fato sugere que, apesar da alergia não estar envolvida na gênese da PN, o tratamento da doença

leva a uma diminuição significativa nos níveis destas interleucinas. Se compararmos os níveis de IL-3 e IL-4 dos pacientes com e sem recidiva da PN, encontraremos valores maiores de IL-3 e IL-4 nos pacientes com recidiva da PN, contudo esta diferença não atingiu valores estatisticamente significativos. Estes dados suportam a observação que a presença da PN é um fator importante no aumento nos níveis de IL-3 e IL-4 e pode estar envolvida na piora do quadro alérgico pré existente. Estes dados podem explicar o fato de alguns autores (SETTIPANE, 1991) descreverem um quadro clínico pior nos pacientes com PN e alergia, quando comparados aos pacientes com PN e sem alergia.

5.8 INTERLEUCINA 5 (IL- 5) E EOSINÓFILOS

A interleucina 5 é um fator de crescimento e ativação de eosinófilos, sendo responsável pela eosinofilia sérica encontrada nas doenças alérgicas e parasitárias (ROITT et al., 1996).

Eosinofilia, encontrada em 80-90% dos casos, é a característica principal da PN. Os eosinófilos danificam diretamente o epitélio do trato respiratório superior e inferior. Os grânulos destas células possuem substâncias tóxicas que promovem paralisação dos cílios, lise do epitélio, e danifica terminações nervosas da mucosa respiratória. As granulações eosinofílicas contêm substâncias vasoativas, fatores quimiotáticos, peroxidases eosinofílicas, entre outras substâncias. Estas substâncias

contribuem para a formação, crescimento, e manutenção da PN, atuando sobre o epitélio e estroma dos pólipos, promovendo a síntese de colágeno e perpetuando o processo inflamatório (KRAMER et al., 1999).

Sabe-se que a eosinofilia é intensamente estimulada pela presença de IL-5 e GM-CSF, e que moléculas de adesão como a P-selectina e o VCAM-1 estão presentes nos pólipos nasais, e estimulam a migração trans-endotelial dos eosinófilos (VOEGELS, 2001). A intensa eosinofilia pode ser explicada em grande parte pela apoptose (morte celular programada) tardia dos eosinófilos encontrada na PN. Estudos em culturas de células de pólipos nasais mostraram que a apoptose não ocorreu antes de 12 dias, enquanto que em controles ela ocorreu após 3 dias, período similar ao tempo de sobrevivência destas células na circulação periférica. O fenômeno da apoptose tardia dos eosinófilos tem sido atribuído principalmente aos fatores IL-5 e GM-CSF. De fato, já se induziu experimentalmente a apoptose de eosinófilos com a utilização de anticorpos anti IL-5, obtendo-se uma diminuição no número de eosinófilos (SIMON et al., 1997). Muitos autores acreditam que a chave para o controle da PN está no controle da apoptose dos eosinófilos (YAMAGUSHI et al., 1991). Citoquinas como o RANTES também tem importante papel na apoptose tardia e no recrutamento de eosinófilos para a mucosa alérgica e pólipos *in vivo* (LEE et al., 1999), assim como os fibroblastos no recrutamento de eosinófilos, através da produção de eotaxinas (NONAKA et al., 1999).

Nos nossos pacientes observamos uma redução bastante significativa nos níveis de IL-5 após o tratamento da doença. Além disto, se

compararmos os níveis de IL-5 nos pacientes com e sem recidiva de PN, notaremos níveis significativamente maiores nos pacientes com recidiva da PN. Estes dados corroboram com os dados da literatura, demonstrando que a IL-5 provavelmente possui um papel importante na migração e na sobrevivência dos inúmeros eosinófilos encontrados na PN (OGATA et al., 1999, LENNARD et al., 2000, BACHERT et al., 2001, LAMBLIN et al., 2001).

5.9 TRATAMENTO

A PN provavelmente é uma manifestação de diversas doenças distintas, com diferentes etiologias e prognósticos. Na literatura existem inúmeras formas de terapias clínicas e cirúrgicas descritas (HOSEMAN, 2000, RICCHETTI et al., 2002). A maioria dos autores acreditam que tratamento da PN é clínico, mas que em muitos casos uma intervenção cirúrgica é necessária como tratamento coadjuvante. Mesmo assim, apesar dos inúmeros tratamentos preconizados na literatura, uma grande parcela (30%) dos pacientes apresentam recidiva em curto espaço de tempo (HOSEMAN, 2000).

Apesar da abundância de artigos sobre PN na literatura, são raros os que estudam a recidiva do mesmo. Nós estudamos o perfil imunológico local (IL-1 β , 3, 4 e 5) dos pacientes com PN, com e sem recidiva, submetidos a um tratamento clínico cirúrgico. Optamos, nos pacientes sem recidiva da PN,

estudar a face meatal da concha média pois trata-se de um dos primeiros locais a sofrerem recidiva da PN.

Este estudo permitiu demonstrar que nos pacientes, tanto alérgicos como não alérgicos, em que não ocorreu recidiva de PN houve uma redução drástica e estatisticamente significativa de todas interleucinas estudadas, inclusive aquelas associadas apenas a doença alérgica (IL-3 e IL-4). Nos pacientes que apresentaram recidiva da PN, os níveis das interleucinas IL-3, 4 e IL-5 não apresentaram redução significativa quando comparados com os níveis pré tratamento, sugerindo que as mesmas estão intimamente relacionadas ao processo inflamatório presente na PN.

6. CONCLUSÕES

1. Os valores pós operatório das interleucinas 1 β , 3, 4 e 5, quando comparados aos valores pré operatórios, atingiram uma redução estatisticamente significativa.
2. Os níveis pós operatório das interleucinas 1 β e 5 foram estatisticamente inferiores no grupo de pacientes sem recidiva da PN quando comparados ao grupo de pacientes com recidiva.
3. Os níveis pós operatório das interleucinas 3 e 4 não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes sem recidiva da PN quando comparados ao grupo de pacientes com recidiva.

7. ANEXOS

ANEXO A - FICHA DE ANAMNESE DOS PACIENTES DOS GRUPOS DE ESTUDO (MODELO)

Ficha Pólipos – HCFMUSP

Nome: _____ idade/sexo: _____ tel: _____
 RGHC: _____ end: _____ raça: _____
 Data consulta/lavagem: _____
 Data cirurgia: _____

HMA:

Tempo:

Diabetes:

HAS:

Tabajismo:

Cir. Prévia:

Família:

Intol AAS:

asma: _____ tempo: _____

Medicação:

Quadro Clínico (pré - op)

1. Cefaléia 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Obst. Nasal 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Hiposmia 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4. Secreção pur. 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Tosse 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

outros:

Ex. físico/CT:

Seios acometidos: lado direito: F, M, EA, EP, ES

lado esquerdo: F, M, EA, EP, ES

Variações anatômicas:

Exs. Laboratoriais:

RAST:

IGE:

IGA

IGG:

IGM:

HMG:

EOS:

ANEXO B - FICHA DE CONSENTIMENTO DOS PACIENTES DOS GRUPOS DE ESTUDO (MODELO)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA"Estudo Imunológico das Poliposes Nasais".....
-
-
- PESQUISADOR: ..Dr. Richard Louis Voegels.....
- CARGO/FUNÇÃO: ..Doutorando FMUSP..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ..69967.....
- UNIDADE DO HCFMUSP: ..ICHC/ORL.....
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
- RISCO BAIXO RISCO MAIOR
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : ..Um Ano.....

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Objetivo: Estudar a origem dos pólipos nasais

Procedimento: retirar pólipos durante cirurgia

Riscos: baixos e inerentes ao ato cirúrgico

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Telefone: (011) 30696288

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 19

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Dr. Richard Louis Voegels

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO C - DOSAGEM SÉRICA DE IgE TOTAL

Para a pesquisa de IgE total, foi usado o método de fluorimunoensaio UniCAP Specific IgE - Pharmacia, baseado em complexos alergênicos em fase sólida e anticorpos monoclonais. Anti-IgE ligadas a uma matriz sólida (ImmunoCAP) reagem com a IgE total presente na amostra do paciente.

Seguindo-se a uma fase de lavagem que retira IgE não-específicas, os anticorpos contra IgE ligados à β -galactosidase são adicionados para formar um complexo. Após incubação a 37° C, há uma nova fase de lavagem para a retirada desses anticorpos ligados à enzima que não se juntaram à IgE, e o complexo formado é incubado com uma solução que contém uma enzima (metil-lumberiferil- β -D-galactosidase) e KathonCG. Depois, interrompe-se a reação com uma *stop solution* e mede-se a fluorescência do eluato.

Para a realização do procedimento, foi utilizado 0,4ml de soro dos indivíduos estudados para cada tubo especificado adiante. O sangue foi coletado por punção venosa em tubos secos e o soro separado por centrifugação. Armazenaram-se essas amostras em temperatura entre 2°C a 8°C por até sete dias. Após esse período, foram trazidas à temperatura ambiente (15°C a 28°C) antes da realização dos testes.

ANEXO D - DOSAGEM SÉRICA DE IMUNOGLOBULINAS (A,G e M)

A dosagem foi feita através da nefelometria cinética. Com essa metodologia mede-se a intensidade de luz que se dispersa pelas partículas em suspensão quando um raio de luz atravessa a cubeta de fluxo. As partículas se formam em consequência da reação de imunoprecipitação, quando o anticorpo entra em contato com o antígeno específico. A formação dos complexos resultantes e a intensidade de luz dispersada se verificam a uma velocidade que a principio aumenta de forma gradual, logo após mais rapidamente e por fim alcança o seu valor máximo (de pico cinético), correspondente ao componente analisado. Os componentes eletrônicos calculam a derivada do "pico", o máximo valor cinético de dispersão, convertendo-o em unidade de concentração.

ANEXO E - DOSAGEM SÉRICA DE IGE ESPECÍFICA (RAST)

Para a pesquisa de IgE específica foi usado o método de fluorimunoensaio UniCAP Specific IgE - Pharmacia, baseado em complexos alergênicos em fase sólida e anticorpos monoclonais.

Os alérgenos de interesse covalentemente ligados a uma matriz sólida (ImmunoCAP) reagem com a IgE específica presente na amostra do paciente. Em seguida a uma fase de lavagem que retira IgE não-específicas, anticorpos contra as IgE ligados à β -galactosidase são adicionados para formar um complexo. Após incubação, há uma nova fase de lavagem que retira esses anticorpos ligados à enzima que não se juntaram à IgE, e o complexo formado é incubado com uma solução que contém uma enzima (metil-lumberiferil- β -D-galactosidase) e KathonCG. Depois, interrompe-se a reação com uma *stop solution* e mede-se a fluorescência do eluato.

Para a realização do procedimento, foi utilizado 0,4ml de soro dos indivíduos estudados para cada tubo especificado adiante. O sangue foi coletado por punção venosa em tubos secos e o soro foi separado por centrifugação. Essas amostras foram armazenadas em temperatura entre 2°C e 8°C por até sete dias e trazidas à temperatura ambiente (15°C a 28°C) antes da realização dos testes.

Foram estudados os anticorpos específicos contra ácaro, fungo (*candida* e *aspergillus*) e barata.

ANEXO F - MÉTODO DE ELISA PARA AS INTERLEUCINAS 1 β , 3, 4 e 5

Esse método, baseado no princípio do "sanduíche", foi realizado conforme instruções do fabricante. Resumidamente, os controles-padrão, que acompanham o *kit*, assim como as amostras a ser testadas foram distribuídos em placas de 96 alvéolos sensibilizadas com anticorpos monoclonais de camundongo anti-IL humana. As placas foram incubadas juntamente com anticorpo anti-IL biotilado, por um período de 14 horas em temperatura ambiente. Ao término deste período, foram lavadas e incubadas com solução de estreptavidina marcada com peroxidase, durante três horas em temperatura ambiente. Para a visualização do complexo formado, as placas foram novamente lavadas e, em seguida, adicionou-se a elas substrato para a enzima peroxidase (TMB) por 45 minutos e imediatamente foram colocadas em amplificador por outros 45 minutos. Essa reação foi interrompida pela adição de ácido sulfúrico. A seguir, a leitura foi realizada em espectrofotômetro, utilizando-se comprimento de onda de 450nm.

Obteve-se uma curva de referência a partir dos padrões que acompanhavam o *kit*. As absorbâncias das amostras foram registradas em gráfico de curva-padrão, sendo assim possível determinarem-se as concentrações de IL nas amostras, tendo em vista que os padrões possuem concentrações conhecidas. Os resultados são expressos em pg/ml.

**ANEXO G - IDADE, SEXO, HISTÓRIA DE ASMA E INTOLERÂNCIA AO
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

GRUPO PACIENTES ALÉRGICOS

CASO	DADOS DO PACIENTE			
	Idade (anos)	Sexo	Asma	Intol. AAS
7	33	M	não	não
8	41	M	não	não
15	46	F	sim	não
19	34	F	sim	não
21	35	F	sim	não
22	58	M	não	não
25	52	F	sim	não
26	51	M	sim	sim
29	27	M	não	não
30	37	F	sim	sim
36	32	M	não	não
40	21	F	sim	não
42	18	F	sim	não

Nota: Intol.: intolerância
M: masculino
F: feminino

**ANEXO H - IDADE, SEXO, HISTÓRIA DE ASMA E INTOLERÂNCIA AO
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

GRUPO PACIENTES NÃO-ALÉRGICOS

CASO	DADOS DO PACIENTE			
	Idade (anos)	Sexo	Asma	Intol. AAS
4	60	F	não	não
5	31	F	não	não
6	23	M	não	não
9	52	F	sim	não
11	25	M	sim	não
14	21	F	não	não
16	70	F	não	não
17	55	M	não	não
18	88	F	não	não
20	61	M	não	não
23	22	M	sim	não
24	66	M	não	não
27	49	M	não	não
28	41	M	sim	não
31	62	M	sim	não
32	16	M	não	não
33	42	M	não	não
34	53	F	sim	sim
35	22	F	não	não
37	48	M	não	não
38	66	M	não	não
39	33	M	não	não
41	45	F	sim	sim
43	24	F	não	não
44	54	M	não	não
45	49	M	não	não

Nota: Intol.: intolerância
M: masculino
F: feminino

**ANEXO I - IDADE, SEXO, HISTÓRIA DE ASMA E INTOLERÂNCIA AO
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO**

GRUPO-CONTROLE

CASO	DADOS DO PACIENTE			
	Idade (anos)	Sexo	Asma	Intol. AAS
1	33	M	não	não
2	31	M	não	não
3	27	F	não	não
4	25	M	não	não
5	25	F	não	não
6	26	F	não	não
7	31	M	não	não
8	28	M	não	não
9	25	F	não	não
10	42	M	não	não
11	35	M	não	não

Nota: Intol.: intolerância
M: masculino
F: feminino

ANEXO J - QUADRO CLÍNICO

GRUPO PACIENTES ALÉRGICOS

CASO	SINTOMAS											
	Cefaléia		Obstrução nasal		Hiposmia		Secreção purulenta		Coriza		Tosse	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
7	5	1	6	1	10	3	2	1	4	6	1	1
8	1	1	10	1	5	3	5	1	9	5	3	1
15*	10	3	3	1	5	5	7	5	1	1	1	1
19	8	1	6	1	8	5	3	1	5	1	1	1
21	1	1	8	1	5	1	1	1	5	5	1	1
22	1	1	9	1	10	5	1	1	5	1	1	1
25	10	1	10	1	1	1	1	1	10	1	10	3
26	2	1	9	1	10	1	8	1	3	1	4	1
29	1	1	9	1	9	1	1	1	1	1	2	1
30*	10	5	10	3	5	5	2	5	5	5	5	5
36	1	1	10	1	5	3	1	1	2	2	1	1
40*	9	5	7	1	1	1	2	1	7	5	1	1
42	6	1	10	5	9	7	7	5	8	3	8	3

Nota: Os valores atribuídos aos sintomas vão de 1 a 10 , sendo 1 a ausência do sintoma e 10 o sintoma em sua intensidade máxima

* *pacientes que apresentaram recidiva da polipose nasal*

ANEXO L - QUADRO CLÍNICO

GRUPO PACIENTES NÃO-ALÉRGICOS

CASO	SINTOMAS											
	Cefaléia		Obstrução nasal		Hiposmia		Secreção purulenta		Coriza		Tosse	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
4	10	3	7	2	8	8	2	2	2	2	3	2
5	2	1	10	1	9	3	2	1	9	5	4	1
6	1	1	6	1	1	1	9	1	5	1	1	1
9*	1	1	8	5	5	5	8	5	1	1	3	3
11	7	1	7	1	9	5	8	2	1	1	5	1
14*	3	5	4	5	2	4	1	1	2	2	3	1
16	2	1	9	1	8	5	2	1	1	1	1	1
17	1	1	10	1	9	3	8	4	1	1	5	2
18*	1	1	8	1	8	5	1	1	7	3	1	1
20	1	1	2	1	7	3	1	1	3	3	1	1
23	1	1	10	1	10	5	7	3	10	7	7	3
24*	1	1	7	3	1	1	1	1	5	5	1	1
27	3	1	9	1	10	1	5	1	8	5	2	1
28	5	1	10	1	10	5	1	1	1	1	5	1
31	1	1	5	1	5	2	1	1	1	1	2	1
32	1	1	5	1	10	5	5	1	1	1	1	1
33	2	1	4	1	9	3	6	5	3	1	7	3
34	3	1	6	1	8	3	8	1	6	3	7	1
35	1	1	8	2	8	1	10	1	10	5	1	1
37*	1	1	8	3	10	5	1	5	4	4	1	1
38	1	1	4	1	6	1	6	1	5	1	5	2
39	1	1	10	1	10	1	7	3	9	3	1	1
41	1	1	3	1	10	3	1	1	2	1	2	1
43	5	1	7	1	1	1	5	1	6	1	1	1
44	1	1	8	1	6	6	5	3	1	1	1	1
45*	1	3	10	5	8	5	3	3	1	1	1	3

Nota: Os valores atribuídos aos sintomas vão de 1 a 10, sendo 1 a ausência do sintoma e 10 o sintoma em sua intensidade máxima
 * pacientes com recidiva da polipose nasal

ANEXO M - EXAMES SÉRICOS

GRUPO PACIENTES ALÉRGICOS

CASO	EXAMES SÉRICOS										
	Eosinófilo*		IgE**		IgA***		IgG***		IgM***		RAST**
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	
7	9,9	8,7	2407	87	319	258	1140	960	97	111	7,9
8	8,2	5,3	270	23	320	336	1360	1110	160	137	8,4
15+	1,2	3,2	302	184	284	247	1270	1220	137	122	39,8
19	5,6	4,1	256	18	180	196	1840	1230	210	204	40,6
21	1,3	1,1	561	54	268	220	1350	1430	198	108	100
22	5,4	2,7	720	112	339	121	1220	980	91	78	7,7
25	6,3	2,2	441	73	211	244	1310	1050	96	60	100
26	6,9	1,4	315	61	261	150	1120	890	124	114	8,38
29	11,1	4,1	512	22	158	178	1290	1270	55	53	57,2
30+	15,4	11,4	683	273	368	288	1040	880	105	101	54,1
36	13,7	1,8	118	12	384	171	1270	1320	230	222	6,3
40+	18	15,1	1382	562	207	162	1270	1090	193	182	89,8
42	9,2	2,9	827	90	103	120	860	940	126	144	49,7

* valores em percentagem (%) do total de leucócitos.

** valores expressos em unidades internacionais/mililitro (UI/ml)

*** valores expressos em miligrama/decilitro (mg/dl)

RAST: *radioallergoimunoassay test*

+ *pacientes que apresentaram recidiva da polipose nasal*

ANEXO N - EXAMES SÉRICOS

GRUPO PACIENTES NÃO-ALÉRGICOS

CASO	EXAMES SÉRICOS										
	Eosinófilo*		IgE**		IgA***		IgG***		IgM***		RAST*
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós	
4	9,1	8,2	32	28	201	135	1170	1010	88	102	>0,35
5	3,6	4,1	256	202	257	288	1350	1270	182	161	>0,35
6	6,4	3,3	101	87	213	198	1110	992	86	91	>0,35
9+	2	2,2	370	289	481	401	1790	1480	161	143	>0,35
11	1,8	2,1	223	253	410	334	1640	1220	157	112	>0,35
14+	1,3	1,4	77	53	35	12	1080	1380	88	76	>0,35
16	4,9	1,8	52	61	338	254	1460	1170	74	67	>0,35
17	1,8	2,2	56	59	590	489	1150	880	89	96	>0,35
18+	3,9	5,1	526	410	317	335	902	974	206	184	>0,35
20	4,2	4,9	13	21	189	112	907	927	661	544	>0,35
23	1,8	1,2	109	95	291	285	1550	1270	83	61	>0,35
24+	2,7	5,1	84	99	215	247	845	1010	74	142	>0,35
27	8,5	6,2	191	43	441	321	1030	1200	71	84	>0,35
28	25	21	67	12	159	274	734	857	88	63	>0,35
31	3,5	4,2	84	25	247	286	1070	1180	207	169	>0,35
32	2,1	1,5	60	18	319	208	1510	1490	49	60	>0,35
33	8,2	5,3	18	11	212	254	1270	1510	41	36	>0,35
34	1,3	1,1	115	96	209	274	998	918	170	158	>0,35
35	1,2	0,9	441	123	390	371	1340	1150	123	101	>0,35
37+	8,1	7,2	31	47	260	310	1190	1370	74	62	>0,35
38	1,4	1,6	12	32	224	198	1350	812	84	98	>0,35
39	8,5	4,7	258	88	234	204	1730	1580	199	182	>0,35
41	6,2	6,2	32	27	121	71	1310	1410	184	161	>0,35
43	2,2	3,0	201	93	91	103	1120	1540	127	148	>0,35
44	2	2,5	111	143	158	219	1080	864	107	154	>0,35
45+	4,3	4,1	426	478	162	178	1440	1260	163	106	>0,35

* valores em percentagem (%) do total de leucócitos.

** valores expressos em unidades internacionais/mililitro (UI/ml)

*** valores expressos em miligrama/decilitro (mg/dl)

+ pacientes que apresentaram recidiva da polipose nasal

RAST: *radioallergoimunoassay test*

ANEXO O - EXAMES SÉRICOS

GRUPO-CONTROLE

CASO	EXAMES SÉRICOS					
	Eosinófilo*	IgE**	IgA***	IgG***	IgM***	RAST**
1	1,3	23	247	1020	49	>0,35
2	1,2	67	268	1147	101	>0,35
3	2,1	187	470	1320	206	>0,35
4	1,8	12	102	1080	43	>0,35
5	2,8	212	185	1310	87	>0,35
6	1,4	84	264	1290	95	>0,35
7	1,8	47	97	994	71	>0,35
8	2,8	101	313	1350	99	>0,35
9	1,9	39	119	887	54	>0,35
10	1,2	131	212	907	121	>0,35
11	0,9	51	83	940	82	>0,35

* valores em percentagem (%) do total de leucócitos.

** valores expressos em unidades internacionais/mililitro (UI/ml)

*** valores expressos em miligrama/decilitro (mg/dl)

RAST: *radioallergoimunoassay test*

ANEXO P - DOSAGEM DE INTERLEUCINAS 1, 3, 4, 5

GRUPO PACIENTES ALÉRGICOS

CASO	CITOCINA							
	IL-1*		IL-3*		IL-4*		IL-5*	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
7	968	277	33	23	39	29	66	18
8	12	18	não	18	30	18	58	12
15+	45	32	50	11	11	21	53	61
19	15	11	87	não	41	16	65	20
21	39	não	130	45	80	42	109	11
22	23	16	88	38	15	13	58	não
25	18	20	76	23	70	41	71	21
26	14	12	100	18	18	15	66	17
29	53	21	101	52	40	25	80	11
30+	237	137	367	182	51	27	332	182
36	não	não	32	não	não	não	16,2	não
40+	747	379	1169	589	47	52	188	162
42	31	18	não	não	30	18	46	12

* valores expressos em picograma/ mililitro (pg/ml)

IL: interleucina

+ *pacientes com recidiva da polipose nasal*

ANEXO Q - DOSAGEM DE INTERLEUCINAS 1, 3, 4, 5

GRUPO PACIENTES NÃO-ALÉRGICOS

CASO	CITOCINA							
	IL-1*		IL-3*		IL-4*		IL-5*	
	pré	pós	pré	pós	pré	pós	pré	pós
4	24	13	20	19	não	não	15,6	não
5	39	11	não	12	não	não	6	não
6	42	15	62	54	não	não	4,2	3,6
9 +	948	248	22	36	não	não	5,6	27,2
11	582	112	10	12	não	não	38	12
14 +	12	38	96	54	não	não	48	52,1
16	18	não	15	não	não	não	40	18
17	25	não	20	14	não	não	22	não
18 +	633	521	33	31	não	não	6,6	22,0
20	não	não	não	não	não	não	não	não
23	45	15	35	32	não	não	4,6	não
24 +	60	54	15	22	não	não	23,4	32,1
27	99	121	não	não	não	não	14,2	8,8
28	12	não	32	42	não	não	40	14,5
31	51	18	não	não	não	não	6	não
32	30	16	15	24	não	não	8,2	4,8
33	18	não	19	12	não	não	20,4	11,1
34	57	18	não	não	não	não	46	17,4
35	219	14	24	28	não	não	13,7	8,2
37 +	15	25	50	32	não	não	53,4	48,2
38	não	não	não	não	não	não	não	não
39	357	148	15	17	não	não	21,5	7,2
41	21	não	51	41	não	não	38	22,0
43	255	58	18	12	não	não	15,2	4,3
44	45	14	não	não	não	não	não	não
45 +	777	687	não	não	não	não	4,6	25,1

* valores expressos em picograma/ mililitro (pg/ml).

IL: interleucina.

VCAM: "vascular cell adhesion molecule".

+ *pacientes com recidiva da polipose nasal*

ANEXO R - DOSAGEM DE INTERLEUCINAS 1, 3, 4, 5

GRUPO-CONTROLE

CASO	CITOCINA			
	IL-1*	IL-3*	IL-4*	IL-5*
1	45	não	não	4,2
2	não	não	não	não
3	22	15,7	não	6,6
4	não	não	não	não
5	16	12,1	não	22,7
6	não	não	não	não
7	não	não	não	não
8	31	não	não	6,2
9	não	não	não	não
10	57	não	não	13,1
11	não	não	não	não

* valores expressos em picograma/ mililitro (pg/ml)

IL: interleucina

VCAM: *vascular cell adhesion molecule*

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ALLEN, J.S.; EISMA, R.; LEONARD, G.; KREUTZER, D. Interleukin-3, Interleukin-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression in nasal polyps. **Am. J. Otolaryngol.**, v.18, p.239-46, 1997.

ASERO, R.; BOTTAZZI, G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. **Ann. Allergy Asthma Immunol.** v.86, p. 283-5, 2001

BACHERT, K.; WAGENMANN, M.; HAUSER, U.; RUDACK, C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.99, p.837-42, 1997.

* De acordo com:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses.** Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha. São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação, 1996

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com LIST OF JOURNALS INDEXED IN INDEX MEDICUS.

- BACHERT, C.; GEVAERT, P.; HOLTAPPELS, G.; CUVELIER, C.; VAN CAUWENBERGE, P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. **Am. J. Rhinol.**, v.14, 279-90, 2000.
- BACHERT, C.; GEVAERT, P.; HOLTAPPELS, G.; JOHANSSON, S.G.O.; VAN CAUWENBERGE, P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.107, 608-14, 2001.
- BAUMGARTEN, C.; KUNKEL, G.; RUDOLPH, R.; STAND, R. D.; SPERNER, I.; GELDERBLOM, H. Histopathological examinations of nasal polyps of different etiology. **Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 226, p. 187-97, 1980.
- BECK, L.A.; STELLATO, C.; BEALL, L.D.; SCHALL, T.J.; LEOPOLD, D.; BICKEL, C.A.; BAROODY, F.; BOCHNER, B.S.; SCHLEIMER, R.P. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 98, p. 766-80, 1996.
- BECKER, H.M.G. Estudo clínico-imunológico e pesquisa de eosinofilia conjuntival em pacientes portadores de polipose nasosinusal eosinofílica associada a intolerância aspirínica e a rinite eosinofílica não alérgica. Belo Horizonte, 2001. Tese (Doutorado), Faculdade de Medicina Universidade Federal de Minas Gerais.
- BERDAL, P. Serological examination of nasal polyp fluid. **Acta Otolaryngol.** v.115, p.1, 1954. Supplement.

- BERNSTEIN, J.; GORFIEN, J.; NOBLE, B.; YANKASKAS, J., Nasal polyposis: immunohistochemistry and bioelectrical findings (a hypothesis for the development of nasal polyps). **J. Allergy Clin. Immunol.**, v. 99, p. 165-75, 1997.
- BILLROTH, R. **Über den Bau der Schleimpolyppen.** Vienna, Georg Reimer, 1885, p.1-32.
- BLUMSTEIN, G. I. Nasal polyps. **Arch. Otolaryngol.**, v.83, p.266-9, 1966.
- BOURGEOIS, H. A propos d'un cas de coryza spasmodique. **Progr. Med.**, p.95-6, 1925.
- BROWN, B.L.; HARNER, S.G.; VAN DELLEN, R.G. Nasal polypectomy in patients with asthma sensitivity to aspirin. **Arch. Otolaryngol.**, v.105, p.413-6, 1979.
- CALENOFF, E.; GUILFORD, T.; GREEN, J.; ENGELHARD, C. S. Bacteria-specific IgE in patients with nasal polyposis. **Arch. Otolaryngol.**, v. 109, p. 372-5, 1983.
- CAPLIN, I.; HAYNES, J. T.; SPAHN, J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? **Ann. Allergy**, v. 29, p. 631-4, 1971.
- CASTRO, F.F.M. **Rinite alérgica: modernas abordagens para uma clássica questão.** São Paulo, Lemos Editorial, 1997 p.178.
- CAUNA, N.; MANZETTI, G.W.; HINDERER, K.H.; SWANSON, E.W. Fine structure of nasal polyps. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v. 81, p. 41-58, 1972.

- CHAFEE, F.H.; SETTIPANE, G.A. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. **J. Allergy. Clin. Immunol.**, v. 53, p. 193-9, 1974.
- CORDELL, J.L.; FALINI, B.; ERBER, W.N.; GHOSH, A.K.; ABDULAZIZ, Z.; MACDONALD, S.; PULFORD, K.A.F.; STEIN, H.; MASON, D.Y. Immunoenzymatic labeling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphatase and monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP complexes). **J. Histochem. Cytochem.**, v.32, p.219-29, 1984.
- DAVIDSSON, A.; HELLQUIST, H.B. The so called "allergic" nasal polyp. **ORL J. Otorhinolaryngol.**, v.55, p.30-5, 1993.
- DAVISON, F. W. Hiperplastic sinusitis, a five year study. **Ann. Otol.**, v. 72, p. 462-74, 1963.
- DELANEY, J.C. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. **Clin. Otolaryngol.**, v.1, p.27-30, 1973.
- DOLOWITZ, D.A.; DOUGHERTY, T.F. A study of cilia and connective tissue in normal and hiperplastic nasal mucous membrane. **Laryngoscope**, v. 76, p. 555-9, 1966.
- DRAKE-LEE, A. Nasal polyps in identical twins. **J. Laryngol. Otol.**, v. 106, p. 1084-5, 1992.
- DRAKE-LEE, A.; LOWE, D.; SWANTSON, A.; GRACE, A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. **J. Laryngol. Otol.**, v.98, p. 783-93, 1984.
- DREBORG, S. **The skin prick test, methodological studies and clinical applications.** Linköping University Medical Dissertations, 1981 p.239.

FRERICHS, F. **Über den Bau der Schleimpolyppen.** Georg Reimer, apud BILLROTH, R., 1885, p. 1-32

GILBERT, G.B. **Unusual idiosyncrasy to aspirin.** JAMA, v.56, p 1262 1911.

GOSEPATH J.; HOFFMANN, F.; SCHAFER, D.; AMEDEE, R.G.; MANN, W.J. Aspirin intolerance in patients with chronic sinusitis. **ORL**, v.61, 146-150, 1999.

GRANSTRÖM, G.; JACOBSSON, E. JEPPSSON, P. H. Influence of allergy, asthma and hypertension on nasal polyposis. **Acta Otolaryngol.**, v. 492, p. 22-7, 1992. Supplement

HAMAGUCHI, Y.; SUZUMURA, H.; ARIMA, S.; SAKAKURA, Y. Quantitation and immunocytological identification of interleukin-1 in nasal polyps from patients with chronic sinusitis. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v.104, p.155-9, 1994.

HAMILOS, D.L.; LEUNG, D.Y.M.; WOOD, R.; MEYERS, A.; STEPHENS, J.K.; BARKANS, J.; MENG, Q.; CUNNINGHAM, L.; BEAN, D.K.; KAY, A.B.; HAMID, Q. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. **J. Allergy Clin. Immunol.**, v.92, p. 39-48, 1993.

HANSEL, F.K. **Allergy of the nose and paranasal sinuses. A monograph on the subject of allergy as related to otolaryngology.** St. Louis C.V. Mosby Co., 1936, p.820.

HIRSCH, O. Polypen und Allergie. **Wein. Med. Wehnschr.**, v.8, p.1461-2, 1931.

- HOLOPAINEN, E.; MAKINEN, J.; PAAVOLAINEN, M.; PALVA, T.; SALO, O.P. Nasal polyposis. **Acta Otolaryngol.**, v.87, p.330-4, 1979.
- HOSEMANN, W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. **Thorax**, v.55, p. 87-90, 2000. Supplement 2
- JACOBS, R.L.; FREDA, E.J.; CULVER, W.G. Primary nasal polyposis. **Ann. Allergy**, v.51, p. 500-5, 1983.
- JAMAL, A.; MARANT, A.G.D. Atopy and nasal polyposis. **J. Laryngol. Otol.**, v.101, p. 355-8, 1987.
- JANTTI-ALANKO, S.; HOLOPAINEN, E.; MALMBERG, H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. **Rhinology**, v.8, p.59-64, 1989. Supplement
- JENKINS, J.L. Blockade theory of polyp formation. **Laryngoscope**, v. 42, p. 703-4, 1932.
- KERN, R.A.; SCHNECK, H.P. Allergy a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. **J. Allergy**, v.4, p. 485-97, 1933.
- KRAMER, M.F.; RASP, G. Nasal polyposis. **Allergy**, v.54, p.669-80,1999.
- LAMBLIN, C.; BOLARD, F.; GOSSET, P.; TSICOPOULOS, A.; PEREZ, T.; DARRAS, J.; JANIN, A; TONNEL, A. B.; HAMID, Q.; WALLAERT, B. Bronchial interleukin-5 and eotaxin expression in nasal polyposis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.163, p.1226-32, 2001.
- LARSEN, K.; TOS, M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. **Acta Otolaryngol (Stockh)**, v.114, p.556-9, 1994. Supplement.

- LEE, C.H.; LEE, K.S.; RHEE, C.S.; LEE, S.O.; MIN, Y.G. Distribution of RANTES and interleukin-5 in allergic nasal mucosa and nasal polyps. **Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.**, v.108, p. 594-8, 1999.
- LENNARD, C. M.; MANN, E.A.; SUN, L.L.; CHANG, A. S.; BOLGER, W.E. Interleukin-1, interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor in chronic sinusitis: response to systemic corticosteroids. **Am. J. Rhinol.**, v.14 , p. 367-73, 2000.
- LIU, C.M.; SHUN, C.T.; CHENG, Y.K. Soluble adhesion molecules and cytokines in perennial allergic rhinitis. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, v.81, p.176-80, 1998.
- LUXEMBERGER, W.; POSCH, U.; BERGHOLD, A.; HOFMANN, T.; LANG-LOIDOLT, D. HLA patterns in patients with nasal poliposis. **Eur Arch Otolaryngol**, v.257, p 137-9, 2000.
- MILLER, C.H.; PUDIACK, D.R.; HATEM, F.; LOONEY, R.J. Accumulation of interferon gamma-producing TH1 helper T cells in nasal polyps. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v.111, p.51-8, 1994.
- MOLONEY, J.R. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. **J. Laryngol. Otol.**, v. 81, p. 837-46, 1977.
- MULLOL, J.; XAUBET, A.; GAYA, A.; ROCA-FERRER, J.; LÓPEZ, E.; FERNANDEZ, J.C.; FERNANDEZ, M.D.; PICADO, C. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. **Clin. Exp. Allergy**, v. 5, p. 607-15, 1994.

- NACLERIO, R.M. Pathophysiology of perennial allergic rhinitis. **Allergy**, v.52, p. 7-13, 1997. Supplement
- NAKAMURA, H.; KAWASAKI, M.; HIGUCHI, Y.; TAKAHASHI, S. Effects of sinus surgery on asthma in aspirin triad patients. **Acta Otolaryngol.** (Stockh.), v.119, p.592-8, 1999.
- NONAKA, M.; PAWANKAR, R.; SAJI, F.; YAGI, T. Eotaxin synthesis by nasal polyp fibroblasts. **Acta Otolaryngol.**, v.119, p.816-20, 1999.
- NORLANDER, T.; FUKAMI, M.; WESTRIN, K. M.; STIERNA, P.; CARLSÖÖ, B. Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. **Head Neck Surg.**, v.109, p.522-9, 1995.
- OGATA, Y.; OKINAKA, Y.; TAKAHASHI, M., Detection of activated eosinophils in nasal polyps of an aspirin-induced asthma patient. **Rhinology**, 37, 16-20, 1999.
- OHNO, I.; LEA, R.; FINOTTO, S.; MARSHALL, J.; DENBURG, J.; DOLOVICH, J.; GAULDIE, J.; JORDANA, M. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v.5, p. 505-10, 1991.
- OPPENHEIMER, E.H.; ROSENSTEIN, B.J. Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. **Lab. Invest.**, v. 40, p. 445-9, 1979.
- PEARSON, B.R.S. Hipersensitivity to aspirin. In: DIXON, A.; MARTIN, K.B., ed. **Salicylates**. London, J&A. Churchill, 1963. p.170.
- PONIKAU, J.U.; SHERRIS, D.A.; KERN, E.B.; HOMBURGER H.A.; FRIGAS E.; GAFFEY T.A.; ROBERTS G.D. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. **Mayo Clin. Proc.**, v.74, p.877-84, 1999.

- PROBST, L.; STONEY, P.; JENEY, E.; HAWKE, M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. **J. Otolaryngol.**, v. 21, p. 60-5, 1992.
- RICCHETTI, A.; LANDIS, B.N.; MAFFIOLI, A.; GIGER, R.; ZENG, C.; LACROIX, J.S. Effect of anti-fungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. **J. Laryngol. Otol.**, v.116, p.261-3,2002.
- ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. Immunology. 4.ed. St. Louis, Mosby, 1996 p.89.
- ROTHEMBERG, M.E.; OWEN, W.F.JR; SIBERSTEIN, D.S.; WOODS, J.; SOBERMAN, R.J.; AUSTEN, K.F.; STEVENS, R.L. Human eosinophils have prolonged survival, enhanced functional properties, and become hypodense when exposed to human interleukin 3. **J. Clin. Invest.**, v. 81, p.1986-92, 1988.
- SAJI, F.; NONAKA, M.; PAWANKAR, R. Expression of RANTES by IL-1 and TNF stimulated nasal polyp fibroblasts. **Auris Nasus Larynx**, v.27, p.247-52, 2000.
- SAMTER, M.; BECKER, E.L. Ragweed reagins in nasal secretions. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v.65, p.140, 1947.
- SAMTER, M.; BEERS, R. F. Concerning the nature of intolerance to aspirin. **J. Allergy**, v. 40, p. 281-93, 1967.
- SCHENCK, N.L. Nasal polypectomy in the aspirin-sensitive asthmatic. **Trans. Am. Acad. Ophthalmol-Otolaringol.**, v.78, p.108-19, 1974.

- SCHAVIANO, D.; NUCERA, E.; MILANI, A.; DEL NINNO, M.; BUONOMO, A.; SUN, J.; PATRIARCA, G. The aspirin disease. *Thorax*, v.55, p.66-9, 2000. Supplement 2.
- SCHLEIMER, R.P.; STERBINSKY, S.A.; KAISER, J.; BICKEL, C.; KLUNK, D.; TOMIOKA, K.; NEWMAN, W.; LUSCINSKAS, F.W.; GIMBRONE, M.A.JR.; McINTYRE, B.W.; BOCHNER, B.S. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. *J. Immunol.*, v.148, p.1086-92, 1992.
- SETTIPANE, G. A.; CHAFEE, F. H. Nasal polyps in asthma and rhinitis. . *J. Allergy Clin. Immunol.* v.59, p.17-21, 1977.
- SETTIPANE, G.A.; KLEIN, D.E.; SETTIPANE, R.J. Nasal polyps. State of the art. *Rhinology*, v. 11, p. 33-6, 1991.
- SETTIPANE, G.A.; LUND, V.J.; BERSTEIN, J.M.; TOS, M. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment. Rhode Island, Oceanside Publications, 1997. 97p
- SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica (para as ciências do comportamento): amostras independentes.** São Paulo, Editora McGraw-Hill do Brasil, 1975 p. 107-16.
- SIMON, H-U.; YOUSEFI, S.; SCHRANZ, C.; SCHAPOWAL, A.; BACHERT, C.; BLASER, K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J. Immunol.*, v.158, p. 3902-8, 1997.

- SOKAL, R.; ROHLF, F. **Biometry: the principles and practice of statistics in biological research: Estimation and hypothesis testing.** San Francisco, W.H. Freeman and Co., 1969. p. 127-74.
- SNEDECOR, W.; COCHRAN, G. **Statistical methods: the comparison of two samples; analysis of frequencies in one-way and two-way classifications.** Ames, The Iowa State University Press, 1982 p.83-106.
- STEVENS, H.E.; BLAIR, N.J. Intranasal sphenoidectomy: 10-year experience and literature review. **J. Otolaryngol.**, v.17, p.254-8, 1988.
- TEPPER, R.I.; LEVINSON, D.A.; STANGER, B.Z.; CAMPOS-TORRES, J.; ABBAS, A.K.; LEDER, P. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. **Cell**, v. 62, p. 457-67, 1990.
- TERADA, N.; KONNO, A.; FUKUDA, S.; YAMASHITA, T.; ABE, T.; SHIMADA, H.; YOSHIMURA, K.; SHIROTORI, K.; ISHIKAWA, K.; TOGAWA, K. Interleukin-5 upregulates intercellular adhesion molecule-1 gene expression in the nasal mucosa in nasal allergy but not in nonallergic rhinitis. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, v. 106, p. 139-45, 1995.
- TOS, M. The pathogenetic theories in formation of nasal polyps. **Am. J. Rhinol.**, v. 4, p. 51-6, 1990.
- VLEMING, M.; STOOP, A.E.; MIDDELWEERD, R.J.; DE VRIES, N. Results of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. **Am. J. Rhinol.**, v.5, p.173-6, 1991.
- VOEGELS, R.L. Nasal polyposis and allergy: is a correlation? **Am. J. Rhinol.**, v.15, p.9-14, 2001.

VOEGELS, R.L. Efeito da cirurgia endoscópica nasal no controle da asma.

Rev. Bras. Otorrinolaringol., v.66, p.475-8, 2000.

WALKER, C.; BODE, E.; BOER, L.; HANSEL, T.T.; BLASER, K.; VIRCHOW, J.C. Jr. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cells activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v.146, p.109-15, 1992.

WEILLE, F. L. Further experiments in the viral theory of nasal polyp etiology .
Ann. Allergy, v.24, p.549-51, 1966.

WIDAL, M.F.; ABRAMI, P.; LERMOYEZ, J. Anaphylaxie et idiosynraise.
Press Med., v.30, p.189, 1922.

WIETHE, C. Polyposis Nasi auf allergischer Grundlage. **Monatschr. Ohrenh.**,
v.66, p.1378-82, 1932.

WONG, D.T.W.; ELOVIC, A.; MATOSSIAN, K.; NAGURA, N.; McBRIDE, J.;
CHOU, M.Y.; GORDON, J.R.; RAND, T.H.; GALLI, S.J.; WELLER, P.F.
Eosinophils from patients with blood eosinophilia express transforming
growth factor β . **Blood**, v.78, p. 2702-7, 1991.

YAMAGUSHI, Y.; SUDA, T.; OHTA, S.; TOMINAGA, K.; MIURA, Y.;
KASAHARA, T. Analysis of the survival of mature human eosinophils:
interleukin-5 prevents apoptosis in mature human eosinophils. **Blood**,
v.78, p. 2542-7, 1991.

ZANGRILLI, J.G.; SHAVER, J.R.; CIRELLE, R.A.; CHO, S.K.; GARLISI, C.G.; FALCONE, A.; CUSS, F.M.; FISH, J.E.; PETERS, S.P. sVCAM-1 levels after segmental antigen challenge correlate with eosinophil influx, IL-4 and IL-5 production, and the late phase response. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.151, p. 1346-53, 1995.

ZUCKERKANDL, E. A discussion on the aetiology of mucous polyp. **Br. Med. J.**, v.2, p. 476, 1892.