

Gripe ou resfriado? Sinusite ou rinite?

HISBELLO S. CAMPOS

Médico do Instituto Fernandes Figueira — FIOCRUZ. Mestre e doutor em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Resumo

Resfriado comum e gripe são habitualmente confundidos, principalmente se o resfriado for mais intenso. Coriza é rotulada tanto como alergia como sinusite. Os processos inflamatórios das vias aéreas superiores envolvidos nessas entidades clínicas conjugam fatores comuns, embora tenham etiologias diferentes. Graças a isso, diagnósticos equivocados geram tratamento inadequado, geralmente com emprego desnecessário de antibióticos. O resfriado comum e a gripe (influenza) são infecções virais do trato respiratório, assim como a maioria das rinossinusites. Já a rinite é, em sua maior parte, manifestação da atopia respiratória.

Summary

Common cold and flu are usually confused, especially if the cold is more intense. Many times, coryza is labeled as being allergy or sinusitis. The inflammation of the upper airways involved in these clinical entities combine common factors, although they have different etiologies. As a result, misdiagnosis generates inadequate treatment, usually with unnecessary use of antibiotics. The common cold and the flu (influenza) are viral infections of the respiratory tract, as well as most cases of rhinosinusitis. On the other hand, rhinitis is, most of the time, a manifestation of respiratory atopy.

Introdução

“Estou com gripe há mais de um mês!”, “Vivo com sinusite!”, “Tenho sinusite crônica!” — são afirmações que escutamos diariamente nos consultórios médicos. Para a população geral, resfriado e gripe são sinônimos; rinite crônica é sinusite. Entretanto, na maior parte das vezes, a “gripe” é, na verdade, um resfriado e a sinusite, uma rinite alérgica. Como as abordagens terapêuticas são diferentes, o diagnóstico diferencial é fundamental.

A gripe, também chamada de *influenza* (ou “flu” em língua inglesa), é uma infecção viral do trato respiratório causada pelo vírus influenza, que se manifesta por febre alta, calafrios, dor de garganta, cefaleia, coriza, fraqueza, dor muscular e, por vezes, diarreia. Doença autolimitada, é menos frequente que o resfriado, que é uma infecção viral do trato respiratório superior (nariz e garganta) caracterizada por coriza e congestão nasal, espirros ou tosse, olhos lacrimejantes e febre usualmente baixa.

A rinite, por definição, é o processo inflamatório da mucosa nasal. Os sintomas mais comuns são coriza, congestão nasal e gotejamento pós-nasal. A inalação de alérgenos costuma ser a causa mais comum (rinite alérgica), mas a rinite também pode ser produto de infecções virais, bacterianas ou fúngicas, assim como da inalação de irritantes respiratórios ou de fatores hormonais. A sinusite é, habitualmente, uma inflamação dos seios paranasais associada a processos infecciosos (virais, bacterianos ou fúngicos), alérgicos ou irritativos. Frequentemente, a sinusite está associada à rinite, asma, bronquite, amigdalite e faringite.

Vistas em conjunto, as infecções virais respiratórias adquiridas na comunidade acometem a população durante todo o ano, mas algumas têm sazonalidade marcante em climas temperados. Incluem diferentes etiologias: picornavírus, adenovírus, coronavírus e outros. Tanto podem ser assintomáticas como induzir quadros graves, particularmente nos

Unitermos: Resfriado comum; gripe; rinossinusite; rinite.

Keywords: Common cold; influenza; rhinosinusitis; rhinitis.

extremos etários. Na maior parte das vezes, o diagnóstico e o tratamento são feitos sem a identificação etiológica, e o prognóstico é favorável. Entretanto, em portadores de comprometimento imune (p. ex., diabéticos, leucêmicos e transplantados de células-tronco) essas infecções apresentam risco elevado de progressão para infecção do trato respiratório inferior, com sinais clínicos e radiológicos de pneumonia, falência respiratória e morte.

Infecções do trato respiratório superior

As vias aéreas superiores, particularmente a nasofaringe, são local de moradia de uma grande comunidade de comensais e patógenos potenciais (p. ex., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus*). Numa situação de equilíbrio, há interação e sinergismo entre as diferentes espécies que compõem essa parcela do microbioma humano, com papel benéfico para o hospedeiro. Os microrganismos comensais interagem com os potencialmente patogênicos prevenindo doenças através de mecanismos inibitórios de expansão e colonização, modulação imune e estimulação da função de barreira da mucosa (1). Entretanto, distúrbios no equilíbrio dessa microbiota, causados por vírus ou bactérias na maior parte das vezes, resultam em doenças.

Os diferentes mecanismos de interação entre vírus e bactérias representam fator relevante na patogênese das infecções respiratórias. Processos interativos, através dos quais a infecção viral predispõe para infecções bacterianas secundárias, e vice-versa, ocorrem na superfície epitelial do trato respiratório, que é a primeira linha de defesa contra as invasões bacterianas. Os vírus respiratórios facilitam a aderência bacteriana, tornando o epitélio respiratório mais suscetível à colonização bacteriana (2). A presença do vírus na célula infectada modifica a expressão de peptídeos antimicrobianos (defensinas) secretados na mucosa respiratória, que têm papel chave na resposta imune inata contra bactérias patogênicas (3). Ao mesmo tempo em que a infecção viral induz a expressão de moléculas de adesão, aumentando o recrutamento e a ativação de células imunes pró-inflamatórias, também afeta diretamente o

sistema imune, comprometendo a função neutrofílica e reduzindo o estresse oxidativo, o que propicia sustentabilidade à infecção bacteriana (4). Esses efeitos prejudiciais não são atributos da concomitância de infecções virais e bacterianas, podendo ocorrer ao final de um processo viral prévio ou mesmo depois da recuperação completa de uma gripe (5, 6). Além disso, a replicação viral intracelular na superfície epitelial e a ação dos mecanismos de defesa imune desarranjam a organização celular e expõem a membrana basal, facilitando a penetração das bactérias (7).

Há indícios de que os vírus influenza e parainfluenza aumentem a adesão bacteriana nas células do trato respiratório por outros mecanismos além dos citados acima. Por essa outra via, a neuraminidase (NA) produzida por ambos criaria um ponto de entrada nas células do hospedeiro pela clivagem de resíduos de ácidos siálicos, o que exporia receptores bacterianos na superfície do trato respiratório superior (8). O vírus sincicial respiratório (RSV), que não produz NA, também dispõe de mecanismos adicionais, provavelmente através da regulação de outros receptores (ICAM-1 e PAFr), que facilitam a superinfecção bacteriana (9). Esse conjunto de mecanismos constitui a base para uma ocorrência clínica frequente no cenário das infecções respiratórias: uma infecção viral ser sucedida por outra bacteriana. Entretanto, há indícios de que o contrário também pode ocorrer: infecções bacterianas podem predispor uma infecção viral consecutiva (10, 11). Diversos estudos vêm procurando definir se isso se deve ao desequilíbrio na microbiota das vias aéreas superiores ou a mecanismos específicos.

Resfriado ou gripe?

O resfriado comum é uma infecção das vias aéreas superiores, causada por vírus — rinovírus (RV). É um dos problemas de saúde mais comuns nos ambulatórios, especialmente nos períodos de inverno. O RV pertence à família dos picornavírus, que é dividida em três espécies: RV-A, B e C (compreendem mais de 100 sorotipos descritos). Em mais de 90% das vezes, os sorotipos A e B são os agentes causais (12) e o sorotipo C vem sendo objeto de particular interesse nas exacerbações virais da asma (13). Costumam

Pontos-chave:

- > Os diferentes mecanismos de interação entre vírus e bactérias representam fator relevante na patogênese das infecções respiratórias;
- > Os vírus respiratórios facilitam a aderência bacteriana.;
- > Eles tornam o epitélio respiratório mais suscetível à colonização bacteriana.

circular na população durante todo o ano, e seu período de incubação é estimado em 1,9 dia (14).

Quando não comprometem asmáticos, os sintomas do resfriado comum estão limitados ao trato respiratório superior. Rinorreia e obstrução nasal são os proeminentes, e estão associados à resposta inflamatória neutrofílica combinada ao aumento da permeabilidade vascular e da secreção de muco. Diferentemente de outros vírus respiratórios (*influenzae* e sincicial respiratório), o RV não destrói a barreira epitelial das vias aéreas. Há divergência na literatura sobre a possibilidade de colonização assintomática por cepas menos virulentas desse vírus. Na ausência de efeito citopatológico direto, é possível que a natureza e a extensão da resposta imune ao RV sejam os determinantes dos sintomas, e não a gravidade ou o dano anatomopatológico causado pela infecção. A tosse aguda é um sintoma comum nos resfriados. O uso de antitussígenos não deve ser recomendado, já que não há eficácia comprovada e eles podem gerar efeitos indesejáveis nas doses habituais. A tosse subaguda pós-viral geralmente representa uma resposta inflamatória prolongada, e também não responde a antitussígenos. A tosse crônica pode ser produto do gotejamento pós-nasal ou de refluxo gastroesofágico. O tratamento é puramente sintomático e não há indicação de antibiótico. Corticosteroides orais ou inalatórios, anti-histamínicos, codeína e inalação de vapor d'água não têm valor, particularmente em crianças. Nesse grupo etário, o emprego de sulfato de zinco e extrato de *Pelargonium sidoides* pode ser vantajoso. Em adultos, pseudoefedrina, brometo de ipratrópio inalável e vitamina C costumam ser usados, mas têm efeito modesto sobre a gravidade e duração dos sintomas. Anti-inflamatórios não esteroidais e algumas preparações com ervas (p. ex., *Equinacea purpúrea*) podem melhorar os sintomas. A ingestão profilática de alho pode reduzir a frequência de resfriados em adultos, mas não tem efeito sobre a duração dos sintomas (15).

A rinossinusite (RS) é outra afecção comum do trato respiratório superior. Particularmente em adultos, pode ser muito difícil distingui-la do resfriado comum. Habitualmente, a RS é causada por vírus e os sinto-

mas mais frequentes são rinorreia e obstrução nasal. A tosse é pouco comum e resulta da irritação da orofaringe pela drenagem posterior dos seios da face ou da infecção direta das grandes vias aéreas. Quando o comprometimento dos seios da face desparece sem intervenção, fica evidente a etiologia viral. Entretanto, se a inflamação está associada à obstrução dos óstios, o resultado é um cenário de estagnação de secreções, queda do pH e da tensão de oxigênio, com comprometimento dos mecanismos de defesa, favorável ao crescimento bacteriano. Raramente, a RS é limitada a um único seio, pois, na maioria das vezes, a doença envolve primariamente o complexo óstio-meatal. Costuma ser classificada em aguda, subaguda, aguda recorrente e crônica.

Diversos fatores podem estar envolvidos na predisposição da RS crônica:

1. Fatores locais que gerem obstrução mecânica do complexo óstio-meatal, tais como desvio de septo, edema de mucosa (rinite alérgica e infecções), pólipos, corpos estranhos e tampões.
2. Comprometimento da função ciliar pela inspiração de ar frio/seco, uso crônico de fármacos (descongestionantes tópicos), atresia coanal, hábito de nadar em águas contaminadas e/ou infecções dentárias na arcada superior.
3. Condições sistêmicas que enfraqueçam as defesas imunes, tais como desnutrição, diabetes descompensado, uso crônico de corticosteroides, quimioterapia, imunodeficiências (IgG e IgA) e disfunções que alterem as secreções exócrinas (p. ex., mucoviscidose e doença dos cílios imóveis).

A rinossinusite será discutida com maiores detalhes mais adiante, já que é frequentemente confundida com rinite.

A gripe (*influenza*, *flu*) mata milhares de pessoas anualmente. É uma afecção viral aguda do trato respiratório que pode ocorrer durante todo o ano, porém é mais frequente no outono e inverno. O vírus da gripe pertence à família *Orthomyxoviridae*, que compreende os vírus *influenza* A, B e C, os quais comprometem aves e mamíferos. Duas proteínas da cápsula viral são empregadas para classificar o vírus *influenza*: 1. hemaglutinina (H),

A rinossinusite (RS) é outra afecção comum do trato respiratório superior. Particularmente em adultos, pode ser muito difícil distingui-la do resfriado comum. Habitualmente, a RS é causada por vírus e os sintomas mais frequentes são rinorreia e obstrução nasal. A tosse é pouco comum e resulta da irritação da orofaringe pela drenagem posterior dos seios da face ou da infecção direta das grandes vias aéreas.

responsável pela adesão do vírus na célula do hospedeiro; e 2. neuraminidase (N), que insere o material genético do vírus na célula infectada. Os números após as letras H e N especificam a cepa à qual pertence o vírus (H1N1, H2N2 e H3N2).

Entre humanos, a gripe é transmitida, principalmente, pela tosse e pelos espirros, mas também pode ser transmitida por saliva e secreções nasais, bem como pelas fezes de aves e outros mamíferos infectados. A maior parte das variedades do vírus influenza pode ser neutralizada por desinfetantes e detergentes. A gripe se espalha pelo mundo sob a forma de epidemias (que matam milhares de pessoas anualmente) e pandemias (que podem matar milhões de pessoas). No século XX, três pandemias causadas por novas variedades do vírus mataram milhões de pessoas. Habitualmente, as novas formas virais resultam da transmissão para humanos de variantes do vírus influenza existentes em espécies animais. As pandemias serão abordadas mais adiante.

O risco de transmissão situa-se entre 24 horas antes do início dos sintomas e três dias após o término da febre. O período de incubação dura de um a quatro dias. Os sintomas mais comuns são calafrios, febre, dor de garganta, rinorreia, mialgias, artralgia, cefaleia, tosse seca, fadiga e mal-estar. Pode haver, também, diarreia, vômitos, rouquidão e hiperemia conjuntival. As queixas respiratórias, exceto a tosse, ficam mais evidentes com a progressão da doença e mantêm-se por três a quatro dias após o desaparecimento da febre. A tosse pode durar algumas semanas. Em geral, os sintomas da gripe (exceto a tosse, a fadiga e o mal-estar) desaparecem em uma semana, mas podem surgir complicações, como sinusite, otite, piora de comorbidades crônicas (p. ex., asma, insuficiência cardíaca, diabetes) e pneumonia bacteriana ou por outros vírus. Particularmente em crianças, idosos e imunocomprometidos, há risco de causar pneumonia fatal.

Na suspeita diagnóstica de gripe, é preciso diferenciá-la da *síndrome gripal* (SG) e da *síndrome respiratória aguda grave* (SRAG). Na primeira, o paciente apresenta febre de início súbito, acompanhada de tosse ou dor de garganta e, pelo menos, cefaleia e mialgia ou artralgia, na ausência de outro diagnóstico específico. Na SRAG observam-se os mesmos

sintomas da SG, acrescidos de dispneia e/ou saturação de oxigênio < 95% em ar ambiente; desconforto respiratório ou aumento da frequência respiratória, piora das condições de base e hipotensão. Há diversas ferramentas diagnósticas que podem ser usadas na influenza, desde os métodos virológicos clássicos até os kits de diagnóstico molecular, dotados de sensibilidade e especificidade altas. O isolamento viral em material biológico ainda é um instrumento importante para a caracterização do vírus e definição de sua suscetibilidade aos antivirais. Como as técnicas de cultura viral necessitam de carga viral significativa no material examinado e não permitem resultado imediato, vêm sendo substituídas por testes moleculares. A sorologia não é um método diagnóstico útil, já que os anticorpos contra o vírus influenza só aparecem após cerca de duas semanas, com pico da quarta à sétima semana (16), e são necessárias duas amostras de sangue: uma na fase aguda e outra na convalescença (com pelo menos duas semanas de intervalo). Se houver diferença igual ou maior a quatro vezes, está feito o diagnóstico (17). Os testes de detecção rápida do antígeno viral em material de orofaringe são instrumentos diagnósticos simples, de baixo custo e alta especificidade. Por essa razão, são muito utilizados durante epidemias ou pandemias. Sua maior limitação está ligada à grande variação de sensibilidade (20% a 90%), que depende de diversos fatores: coleta, estocagem e transporte do material colhido; tipo de material; meio de semeadura e grau de adesão às recomendações para execução do teste (18). Os métodos moleculares de diagnóstico vêm cada vez mais sendo aceitos como padrão ouro para a detecção do vírus influenza. A maior parte deles usa a técnica de amplificação do PCR; possibilitam o resultado rapidamente e têm sensibilidade significativamente maior que a dos métodos baseados em cultura do vírus. Atualmente estão sendo estudados outros métodos moleculares que não se baseiam na amplificação do PCR e sim na amplificação da sequência de ácidos nucleicos ou da alça isotérmica (19, 20).

A vacinação é o melhor método de prevenção da gripe, mas, a partir do momento em que o indivíduo tem as manifestações clínicas da doença, precisa ser medicado.

Pontos-chave:

- > Entre humanos, a gripe é transmitida, principalmente, pela tosse e pelos espirros;
- > Também pode ser transmitida por saliva e secreções nasais, bem como pelas fezes de aves e outros mamíferos infectados;
- > A maior parte das variedades do vírus influenza pode ser neutralizada por desinfetantes e detergentes.

As altas taxas de mutação no genoma do vírus influenza geram diversidade antigênica e novos subtipos virais, possibilitando o escape das vacinas e a resistência aos antivirais. Por essa razão, há necessidade de desenvolvimento constante de novos fármacos e estratégias de prevenção, bem como de identificação de novos alvos terapêuticos. Anteriormente, a amantadina e a rimantadina (inibidores da proteína M2 do vírus influenza) eram dois fármacos muito empregados no tratamento da gripe. Como só atuam sobre o influenza A, são efetivas apenas se administradas na fase inicial do processo viral. As taxas de resistência viral são altas, e seu uso vem sendo abandonado. Atualmente, o tratamento mais usado tem como alvo a neuraminidase (NA) viral, empregando o oseltamivir ou o zanamivir. O primeiro é usado na dose de 75mg duas vezes ao dia, por cinco dias (adultos). Profilaticamente é empregado na dose de 75mg uma vez ao dia, por pelo menos 10 dias, podendo chegar a seis meses de uso durante endemias ou epidemias. Os efeitos adversos podem incluir náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia e distúrbios neuropsiquiátricos (delírio e auto-agressão física). O zanamivir é mais efetivo que o oseltamivir e é administrado apenas pela via inalatória, na dose de 10mg duas vezes ao dia, por cinco dias (adultos e crianças maiores que sete anos). Se usado profilaticamente, deve ser administrado na dose de 10mg uma vez ao dia, por 10 dias (21).

Outros inibidores da NA vêm sendo desenvolvidos e estudados. Dentre eles, o *laninamivir* parece ser promissor. Outro que vem sendo estudado é o *favipiravir*, que deve ser usado pela via intravenosa e pode ser particularmente útil na presença de resistência viral ao oseltamivir ou na impossibilidade de uso do zanamivir (p. ex., presença de asma). Ao mesmo tempo, inibidores da hemaglutinina (H) viral também vêm sendo estudados, mas ainda não há certeza se serão incluídos no arsenal terapêutico. Nesse grupo incluem-se o peptídeo *NDFRKST* e a *fludase*. Com a compreensão de que a resposta inflamatória hiperativa é a principal causa do comprometimento sistêmico nas infecções virais, o emprego de anti-inflamatórios (corticosteroides, anticorpos monoclonais, antagonistas de citocinas, estatinas e análogos das esfingo-

sinas) vem sendo estudado. Outra linha de pesquisa envolve o emprego de peptídeos importantes nas defesas imunes (p. ex., defensinas e catelicidinas), visando tornar mais efetivas as respostas imunes contra os vírus. Globalmente, os novos fármacos em estudo estão assim direcionados: 1. contra alvos virais (NA, HA, proteína N e subunidades RdRP), ou contra fatores do hospedeiro essenciais para a replicação viral; 2. com vistas a potencializar as defesas imunes (15).

Pandemias de gripe

Inicialmente, apresentam-se os conceitos de endemia, epidemia e pandemia:

Endemia — Doença localizada numa determinada região, com causa local. P. ex.: febre amarela na Amazônia.

Epidemia — Doença infecciosa e transmissível que ocorre numa comunidade ou região e pode se espalhar entre pessoas de outras regiões.

Pandemia — Epidemia de grandes proporções que se espalha por um ou mais continentes ou por todo o mundo, causando muitas mortes.

A gripe se espalha pelo mundo em epidemias que podem resultar em pandemias, causando milhares a milhões de mortes. Os registros de pandemias de gripe indicam que a primeira, provavelmente, tenha começado na Ásia, em 1580, e se espalhado pela África, Europa e América do Norte. Entre 1729 e 1733, uma nova pandemia se originou na Rússia, avançando pela Europa e de lá para todo o mundo. Ainda no mesmo século houve uma segunda pandemia originada na China, em 1781, que comprometeu também a Rússia, toda a Europa e o resto do mundo. No século seguinte, entre 1830 e 1833, uma nova pandemia, com origem na China, se alastrou para as Filipinas, Índia, Indonésia, Rússia e restante da Europa, de onde atingiu os Estados Unidos. Em 1889 surgiu a *gripe asiática* em Bukhara, na Rússia. De lá atingiu a América do Norte, América do Sul, Índia e Austrália. Era causada pelo vírus influenza subtipo H2N2 e sua taxa de mortalidade foi elevada (22).

Atualmente, o tratamento mais usado tem como alvo a neuraminidase (NA) viral, empregando o oseltamivir ou o zanamivir. O primeiro é usado na dose de 75mg duas vezes ao dia, por cinco dias (adultos). Profilaticamente é empregado na dose de 75mg uma vez ao dia, por pelo menos 10 dias, podendo chegar a seis meses de uso durante endemias ou epidemias.

Em 1918 surgiu a *gripe espanhola* (assim denominada, apesar de originada nos EUA, sendo levada à Europa pelas tropas americanas mobilizadas na Primeira Guerra Mundial), que atingiu a Europa, China e Índia e afetou 50% da população mundial, matando milhões de pessoas. Estima-se que 80% das mortes no exército norte-americano naquela guerra foram causadas por essa gripe. No Brasil, aonde chegou por via marítima, em setembro de 1918, atingiu as cidades de Salvador, Recife e Rio de Janeiro e chegou à Amazônia. Estima-se que tenha causado cerca de 300 mil mortes em nosso país, incluindo o então Presidente da República, Rodrigues Alves, em 1919. Causada pelo vírus tipo H1N1 e apesar de muito violenta (nos primeiros seis meses matou entre 25 e 50 milhões de pessoas), durou menos que as antecessoras (18 meses) (23). Foi seguida pela *gripe asiática* (1957-58), causada pelo H2N2 e originada na China, de onde foi para os EUA. Lá, foi responsável por cerca de 70 mil mortes. Dez anos depois (1968) surgiu a *gripe de Hong Kong*, de onde partiu para o Vietnã, e de lá para os EUA, levada pelos soldados que lutaram naquele país. Alcançou a Europa, a América do Sul e a África do Sul no ano seguinte. A *gripe suína*, que teve como origem os vírus que habitualmente infectam porcos, surgiu em 1976 nos EUA, mas foi contida e não se disseminou. Foi causada pelo subtipo do vírus influenza A H1N1 (24).

Resumidamente, no decorrer do século XX houve três pandemias de gripe: a espanhola (1918 e 1919), a asiática (1957 a 1963) e a de Hong Kong (1968 a 1970). Entre elas, causadas pelo surgimento de novas espécies entre humanos, observam-se duas diferenças fundamentais:

1. Foram causadas por subtipos diferentes do vírus: H1N1 na gripe espanhola, H2N2 na asiática e H3N2 na de Hong Kong.
2. A virulência desses subtipos não foi a mesma: a gripe espanhola provocou pelo menos 50 milhões de óbitos, contra 1-1,5 milhão da asiática e cerca de 1 milhão da de Hong Kong.

A primeira pandemia do século atual foi resultado de um surto de gripe suína originado no México, em março de 2009. Inicial-

mente, disseminou-se pelos EUA e, a seguir, pela Europa e Oceania. Até junho do mesmo ano havia comprometido mais de 75 países, em vários continentes. O agente etiológico foi identificado como o vírus influenza A subtipo H1N1. Ele era diferente do H1N1 humano, que circulava há alguns anos, por conter material genético dos vírus humanos, de aves e de suínos. Inicialmente foi chamada de *gripe suína* e, posteriormente, de *gripe A*. Os sinais clínicos incluíam mialgia e dor articular, irritação ocular e coriza. Responsável pela morte de mais de 18 mil pessoas, foi considerada terminada em agosto de 2010.

Pelo exposto acima, fica claro que pandemias de gripe são um problema grave de Saúde Pública. Por isso, há acompanhamento constante dos surtos virais em todo o mundo, visando identificar o surgimento de novas espécies virais que possam ser os agentes causais de novas pandemias. Acende-se a “luz vermelha” quando vírus responsáveis por gripe em aves ou em outros animais passam a causar doença em humanos, caracterizada por quadros clínicos atípicos. Os fatores envolvidos na transmissão da influenza ainda não estão totalmente esclarecidos. Há evidências de que todas as formas de contágio (gotículas e aerossol gerados pelo espirro/tosse e contato) têm papel importante, mas a contribuição de fatores ambientais, como temperatura e umidade, ainda é incerta. As respostas para essas questões orientarão a definição de estratégias mais efetivas na contenção de futuras epidemias de influenza.

Desde o início de 2013, uma espécie de vírus influenza aviário (H7N9), que tem causado gripe em humanos na China, vem sendo acompanhada com atenção. Está demonstrado que esse novo vírus resulta de mutação genética do vírus H7N9 clássico em patos, e que tem potencial elevado de causar doença em mamíferos (25). A presença desse vírus em humanos ainda não foi descrita em outro lugar, mas as medidas de prevenção (evitar contato com aves doentes e emprego de oseltamivir em pessoas expostas com fatores de risco — p. ex., diabéticos) já foram adotadas. Ainda não há vacina disponível contra esse vírus, mas o processo de produção já foi iniciado.

Pontos-chave:

> Pandemias de gripe são um problema grave de Saúde Pública;

> Há acompanhamento constante dos surtos virais em todo o mundo, visando identificar o surgimento de novas espécies virais;

> Acende-se a “luz vermelha” quando vírus responsáveis por gripe em aves ou em outros animais passam a causar doença em humanos.

Rinite ou sinusite?

A rinite é uma condição clínica na qual a mucosa nasal está inflamada. Na maior parte das vezes é de causa alérgica ou infecciosa. Enquanto a rinite alérgica é classificada como perene ou sazonal, a infecciosa pode ser aguda ou crônica. Tanto uma como a outra são caracterizadas por rinorreia, resultante do processo inflamatório nasal que envolve vasos, edema, infiltração celular e hipersecreção. Também existem outras formas menos comuns de rinite, que não envolvem alergia ou infecção: 1. idiopática; 2. associada à síndrome eosinofílica (com testes alérgicos negativos); 3. gustativa; 4. hormonal; 5. associada à gravidez; 6. associada ao frio; 7. psicogênica; 8. associada à idade avançada e 9. medicamentosa. Esta última pode estar relacionada ao uso prolongado de simpaticomiméticos, vasodilatadores anti-hipertensivos, broncodilatadores, antidepressivos ou anticoncepcionais. Dentre esses, a causa mais comum é o uso abusivo de gotas nasais simpaticomiméticas, para alívio do bloqueio nasal. Irritantes físicos, químicos ou radiação também podem causar rinite.

A rinite alérgica (RA), por ser uma condição crônica, é frequentemente confundida com sinusite pelo paciente. Na RA habitualmente ocorre hipersensibilidade nasal, complicada por espirros, prurido, rinorreia e congestão. Os mecanismos envolvidos na sensibilização da mucosa nasal ainda não estão totalmente esclarecidos, mas envolvem fatores genéticos e produção aumentada de IgE. Em atópicos, anticorpos da classe IgE são produzidos na mucosa nasal e nos linfonodos regionais, em resposta ao contato de alérgenos com a mucosa nasal. Os alérgenos mais frequentes são os ácaros (comuns na poeira domiciliar), polens, fungos e epitélio animal. Nas pessoas sensibilizadas, os antígenos inalados passam pelo epitélio nasal e se ligam aos mastócitos na membrana basal da mucosa, levando à liberação de mediadores químicos (histamina e leucotrienos) por essas células. Esses mediadores provocam as terminações nervosas e os vasos sanguíneos da mucosa nasal, causando prurido, espirros, rinorreia e edema, inicialmente. Numa etapa posterior, várias células inflamatórias, incluindo eosinófilos ativados, infiltram a mucosa nasal, amplificando o

processo inflamatório e os sintomas. O prurido é consequência da irritação do nervo trigêmeo na mucosa nasal, causada pela histamina, que gera estimulação parassimpática com liberação de acetilcolina. Embora a histamina também aja diretamente nos vasos da mucosa, produzindo vazamento plasmático, sua participação na coriza é pequena. A maior parte da rinorreia aquosa é produto da secreção das glândulas nasais.

O diagnóstico da RA é baseado na presença de quatro sintomas (prurido nasal, espirros, rinorreia aquosa e congestão/obstrução nasal) associados à identificação de alérgenos causais. Pode haver prurido ocular associado ao nasal. No diagnóstico diferencial devem ser pesquisados dados de exposição a produtos irritantes, infecção das vias aéreas superiores, uso tópico regular de agentes alfa-adrenérgicos, uso de antagonistas beta-adrenérgicos, estrogênio ou reserpina. Deve-se investigar, também, a presença de alterações anatômicas da nasofaringe, hipertrofia de adenoides e pólipos nasais. Particularmente em crianças, deve-se estar atento à presença potencial de corpos estranhos. Raramente, neoplasias nasais (papiloma invertido e carcinoma) podem ser causa de rinite.

A RA não é causa de morte, mas pode comprometer a qualidade de vida. O objetivo do tratamento é aliviar os sintomas e remover o incômodo no dia a dia. A higiene ambiental é uma das medidas mais importantes, mas afastar o paciente dos alérgenos do cotidiano não é tarefa fácil. Na residência, devem-se evitar móveis estofados revestidos com material que permita o acúmulo de poeira, animais domésticos, produtos de limpeza com cheiro forte, perfumes, fumaça de tabaco e irritantes respiratórios. O agente terapêutico mais efetivo é o corticosteroide nasal. Possui efeito tópico adequado em doses baixas, absorção reduzida e é rapidamente degradado, com pouco efeito sistêmico. Estabilizadores de mastócitos, como o cromoglicato dissódico ou antagonistas de receptores de leucotrienos, têm efeito inferior aos corticosteroides (26, 27). Em situações particulares e agudas, com sintomas intensos, podem-se usar vasoconstritores tópicos durante períodos curtos. A imunoalergoterapia específica (IATE) pode ser recomendada

A rinite alérgica (RA), por ser uma condição crônica, é frequentemente confundida com sinusite pelo paciente. Na RA habitualmente ocorre hipersensibilidade nasal, complicada por espirros, prurido, rinorreia e congestão. Os mecanismos envolvidos na sensibilização da mucosa nasal ainda não estão totalmente esclarecidos, mas envolvem fatores genéticos e produção aumentada de IgE.

para pacientes com RA que não respondem ao tratamento conservador. Quando feita em pacientes cuidadosamente selecionados e aplicada em ambiente equipado para contornar reações sistêmicas potenciais, é segura e melhora os sintomas e a qualidade de vida (28). Ainda não está comprovado se a IATE sublingual, que teria menor risco de efeitos adversos, é tão eficiente quanto a intradérmica (29). Na presença de bloqueio nasal associado à RA por deformidades nasais (desvio de septo) ou à nasofaringe (polipose ou adenoide volumosa), pode ser indicado procedimento cirúrgico, visando melhorar a ventilação nasal.

Sinusite, por definição, é a inflamação dos seios da face. Atualmente, prefere-se a denominação *rinossinusite*, já que a concha nasal média (turbinal) penetra o seio etmoidal, o que faz com que o comprometimento da cavidade nasal também afete os seios da face na maior parte das vezes. Entretanto, como o termo *rinossinusite* só vem sendo usado há pouco mais de uma década, o termo *sinusite* ainda é utilizado como sinônimo, em função da tradição.

Existem diferentes diretrizes com propostas de classificação e orientações terapêuticas para a rinossinusite (30-34). De modo geral, ela pode ser classificada de acordo com a duração (*aguda*, *subaguda*, *recorrente* e *crônica*) ou com a gravidade (*leve*, *moderada* ou *grave*) dos sintomas. Em algumas diretrizes ela é classificada como *aguda* quando a sintomatologia dura quatro semanas ou menos; em outras, quando dura menos de 12 semanas e há resolução completa dos sintomas. A rinossinusite *subaguda*, segundo algumas diretrizes, seria aquela com duração de sintomas entre quatro e 12 semanas; em outras, entre quatro e oito semanas. Do mesmo modo, há diferenças na classificação da RS *recorrente*: quatro episódios de RS aguda em um ano, sem sintomas persistentes entre os episódios; ou três ou mais episódios por ano. Finalmente, a definição de RS *crônica* varia de acordo com a duração de sintomas persistentes: oito a 12 semanas, de acordo com a diretriz (30-34).

A definição da gravidade é uma etapa fundamental para se estimar a magnitude do comprometimento e apontar a opção terapêutica mais adequada. Há evidências de que

uma escala analógica visual de 10cm, usada para responder à pergunta “Quão problemáticos são seus sintomas de rinossinusite?”, pode ser utilizada com sucesso na prática clínica (35). A resposta é marcada numa escala que varia de 0 (não causam problema) a 10 (o pior possível). Até 3 a doença seria *leve*; entre 3 e 7, *moderada*; maior que 7, *grave*. Pontuação superior a 5 está relacionada a comprometimento da qualidade de vida.

Na maior parte das vezes, o diagnóstico de RS é clínico. Os três sintomas principais são: 1. congestão nasal, obstrução ou bloqueio; 2. rinorreia anterior ou posterior purulenta; e 3. dor ou opressão facial. Alguns autores incluem hiposmia/anosmia entre os sintomas maiores. Os sintomas menores seriam: cefaleia, dor/pressão nos ouvidos, halitose, dor de dente, tosse, febre e fadiga. O diagnóstico de RS pode ser feito na presença de dois ou mais sintomas maiores ou quando houver um sintoma maior associado a dois ou mais dos menores (30-34). Em situações particulares pode ser necessário usar métodos diagnósticos complementares. Segundo as diretrizes atuais, a radiografia simples dos seios da face não é útil ou custo-efetiva. A tomografia computadorizada (TC) não é recomendada de rotina, mas é a melhor opção nos casos mais graves, na suspeita de complicações ou de comprometimento imune, e quando houver perspectiva de tratamento cirúrgico (30-34). A endoscopia nasal, embora não seja essencial para o diagnóstico, pode ser feita na falta de resposta ao tratamento empírico. A cultura da secreção nasal pode auxiliar na identificação do agente etiológico e seleção da terapia mais adequada. Embora raramente indicada, a punção do seio maxilar é considerada padrão para confirmar a presença de patógenos bacterianos. É feita com inserção de agulha calibrosa no seio maxilar, através do meato inferior ou da fossa nasal (36).

Rotineiramente, as rinossinusites agudas são virais e originadas do resfriado comum. Em média, comprometem o adulto entre duas e cinco vezes ao ano, dependendo das condições climáticas e ambientais (30). A etiologia bacteriana é pouco frequente, mas representa um desafio para o diagnóstico diferencial, dado que a apresentação clínica é semelhante à viral. A duração e a gravidade dos sintomas

Pontos-chave:

- > Na maior parte das vezes, o diagnóstico de RS é clínico;
- > Segundo as diretrizes atuais, a radiografia simples dos seios da face não é útil ou custo-efetiva;
- > A tomografia computadorizada (TC) não é recomendada de rotina, mas é a melhor opção nos casos mais graves.

são os melhores indicadores clínicos para diferenciar a etiologia bacteriana da viral. Nas formas virais, os sintomas atingem o pico dois a três dias após seu início, declinam gradualmente a partir do quinto dia e desaparecem entre dez e 14 dias. Quando os sintomas diferem desse padrão, ou são mais intensos, provavelmente a etiologia não é viral. A cor da secreção ou a presença de febre não diferenciam a etiologia da RS (30-34).

Considerando que apenas 0,5%-2% das rinosinusites agudas são de etiologia bacteriana, e que está demonstrado que em cerca de 60% há remissão espontânea dos sintomas, recomenda-se apenas hidratação generosa e tratamento sintomático durante os cinco dias iniciais. Nessa janela temporal, a etiologia viral é a mais provável. Mesmo assim, existem indícios de que há uso indevido de antibióticos na maior parte das vezes. Levantamento feito nos EUA (37) e no Reino Unido (38) revelou prescrição de antibióticos em 81%-92% dos casos de RS aguda. Um critério prático para definir a indicação de antibioticoterapia deve considerar a gravidade e a duração dos sintomas. Se os sintomas persistirem ou ficarem mais intensos após os cinco dias iniciais, casos moderados podem ser tratados apenas com corticosteroides nasais. Se não houver me-

hora em até duas semanas, deve-se iniciar o uso de antibióticos. Nos casos mais graves esta associação deve começar no sexto dia de sintomatologia. O emprego de corticosteroide oral pode ser benéfico para alívio da dor. Não há evidências que justifiquem o uso de descongestionantes tópicos ou orais. A cor da secreção não é um parâmetro útil para indicação de antibiótico, porque está relacionada à presença de neutrófilos e não de bactérias.

Conclusão

Inegavelmente, as apresentações clínicas dos diferentes processos inflamatórios das vias aéreas superiores conjugam sintomas comuns: coriza, espirro, tosse e secreção nasal podem estar presentes em resfriados, gripes e rinosinusite. Na maior parte das vezes o diagnóstico é clínico, e a diferenciação entre essas alterações deve levar em consideração dados como época do ano, antecedentes familiares alérgicos, frequência dos episódios sintomáticos, desencadeantes de sintomas, sintomas gerais, uso habitual de vasoconstritores nasais, dentre outros. O elo comum a todos esses problemas das vias aéreas superiores é, na maior parte das vezes, a etiologia viral. É importante manter essa lembrança, para evitar o uso desnecessário de antibióticos.

Referências

1. BLASER, M.J. & FALKOW, S. — What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat. Rev. Microbiol.*, 7(12): 887-94, 2009.
2. BOGAERT, D.; DE GROOT, R. & HERMANS, P.W. — Streptococcus pneumoniae colonization: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect. Dis.*, 4: 144-54, 2004.
3. GANZ, T. — Defensins. Antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 3: 710-20, 2003.
4. MCNAMEE, L.A. & HARMSEN, A.G. — Both influenza-induced neutrophil dysfunction and neutrophil-independent mechanisms contribute to increased susceptibility to a secondary streptococcus pneumoniae infection. *Infect. Immunol.*, 74(12): 6707-21, 2006.
5. AVADHANULA, V.; RODRIGUEZ, C.A. et al. — Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J. Virol.*, 80(4): 1629-36, 2006.
6. VAN DER SLUJIS, K.F.; VAN ELEDEN, L.J.R. et al. — IL-10 is an important mediator of the enhanced susceptibility to pneumococcal pneumonia after influenza infection. *J. Immunol.*, 172(12): 7603-9, 2004.
7. VAN DER FLIER, M.; CHHUN, N. et al. — Adherence of streptococcus pneumoniae to immobilized fibronectin. *Infect. Immunol.*, 63(11): 4317-22, 1995.
8. PELTOLA, V.T.P. & MCCULLERS, J.A. — Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: Role of neuraminidase. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 23(1): S87-S97, 2004.
9. AVADHANULA, V.; RODRIGUEZ, C.A. et al. — Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J. Virol.*, 80(4): 1629-36, 2006.
10. SAJJAN, U.S.; JIA, Y. et al. — *H. influenzae* potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J.*, 20(12): 2121-3, 2006.

Obs.: As 28 referências restantes que compõem este artigo se encontram na Redação, à disposição dos interessados.

Endereço para correspondência:

Hisbello S. Campos
Rua do Catete, 311/
Sala 708 — Catete
22220-001
Rio de Janeiro-RJ
hisbello@globo.com