

Infecção ou Alergia?

João Ferreira de Mello Júnior

Qual a relação entre rinite alérgica (RA) e infecções de vias aéreas superiores (IVAS)? As IVAS previnem ou predis põe à RA? A RA predis põe às IVAS? Para respondermos a estas perguntas alguns conceitos devem ser levados em consideração.

Por definição a rinite é uma inflamação da mucosa que reveste as cavidades nasais caracterizada pela presença de sintomas como obstrução nasal, rinorréia anterior ou posterior, prurido nasal e espirros. Tais sintomas devem ocorrer por mais de uma hora e por pelo menos dois dias consecutivos¹.

Existem diversas formas de classificarmos as rinites. Didaticamente podem ser subdivididas em infecciosas (virais, bacterianas, outras) e não infecciosas (alérgica, induzida por medicamentos, hormonais, irritativas, eosinofílica não alérgica, idiopática, etc.). Destas a alérgica é, sem dúvida alguma, a mais prevalente com índices variando de região para região do planeta. Em alguns países estima-se que seja de até 50% enquanto no Brasil é ao redor de 15%^{1,2}. Diversos fatores estão implicados nesta variação como, por exemplo, os aventados pela teoria da higiene e a presença de poluição atmosférica, dentre outros³.

Para determinarmos a real prevalência da doença alérgica nasal é necessário que seu diagnóstico seja preciso, tanto do ponto de vista clínico quanto laboratorial, inclusive com a mensuração do agente envolvido (IgE específica). Infelizmente isto não é viável em grandes populações, portanto os estudos têm como base questionários, como o ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), AIA (*Allergies in America*), AILA (*Allergies in Latin America*), etc^{2,4,5}. Basicamente estes estudos investigam os sintomas traçando sua relação clínica com os fatores desencadeantes. A precisão desta metodologia é pequena, pois os sintomas nasais nos doentes alérgicos são causados por agentes específicos (ácaros, fungos, polens, antígenos animais) e inespecíficos (cheiros fortes, poluentes atmosféricos, variação de temperatura e umidade) aqueles para os quais não há produção de IgE⁶.

Tanto nos indivíduos alérgicos quanto nos não alérgicos há um distúrbio do sistema autônomo que controla a fisiologia nasal. Caracteriza-se por uma hiporreatividade simpática e uma hiperreatividade parassimpática locais, consequentemente predominando a obstrução nasal e a rinorréia¹. Sendo assim, a sintomatologia nos diferentes quadros de rinites é semelhante, portanto devemos ter a atenção redobrada na realização da história clínica.

Segundo a teoria da higiene haveria um aumento da prevalência de quadros alérgicos, mediados por IgE, em decorrência de um declínio no número de

infecções durante a infância. Do ponto de vista imunológico, os linfócitos auxiliares tipo 1 (Th1) liberam citocinas que irão mediar as respostas aos vírus e bactérias, enquanto os do tipo 2 (Th2) citocinas para as parasitoses e a produção de IgE. Durante o início de nossas vidas as infecções virais e bacterianas estimulam o sistema imunológico às respostas eminentemente do tipo Th1. Ao “protegermos” as crianças através de imunizações, utilização de alimentos esterilizados e uso precoce de antibióticos “liberamos” o sistema imune para respostas do tipo Th2. Corroborando com esta teoria, nos EUA um estudo demonstrou que certas infecções (hepatite A, *Toxoplasma gondii* e *Herpes simplex*) estão associadas à menor prevalência de rinite alérgica e asma⁷.

Por outro lado, na literatura médica encontramos diversos trabalhos que contrariam a teoria. Em uma coorte de mais de 1000 indivíduos, os autores não observaram aumento do risco relativo quando relacionaram o número de IVAS antes dos dois anos de idade, entre dois e quatro anos e entre quatro e oito anos com o desenvolvimento de rinite e asma alérgicas⁸. Da mesma forma, outro estudo com crianças até quatro anos de idade demonstrou que naquelas que foram precocemente para a creche a prevalência de sibilos, tosse noturna, asma, rinite e eczema foi maior do que nas que permaneceram em suas casas por mais tempo. Ou seja, as que tiveram maior contato com agentes infecciosos desenvolveram mais quadros alérgicos⁹.

Para entendermos um possível elo para uma predisposição dos pacientes com RA à IVAS devemos nos lembrar da sua fisiopatologia¹⁰. Ela é bastante complexa, contudo duas características são muito importantes. Após a interação entre os antígenos e as moléculas de IgE haverá a liberação de uma grande variedade de mediadores químicos como a histamina, leucotrienos e citocinas. Estas substâncias estão envolvidas na gênese dos sintomas da fase imediata e no desenvolvimento da fase tardia, inclusive com a atração de células inflamatórias como os eosinófilos. Além disto, os pacientes com sensibilização a agentes perenes (ácaros) apresentam o fenômeno conhecido como inflamação mínima persistente. Um dos marcadores deste processo é a expressão da molécula de adesão ICAM-1 (molécula de adesão intercelular¹, associada à atração de eosinófilos) mesmo quando assintomáticos¹. Sendo o ICAM-1 o principal receptor para rinovírus há uma predisposição destes pacientes às IVAS¹¹. Vale ressaltar que o rinovírus é principal agente infeccioso associado à IVAS em crianças até os dois anos de idade¹².

Sabemos que nas infecções por rinovírus há uma elevação da concentração local de leucotrienos^{13,14}. Como estes mediadores estão associados à quimiotaxia de eosinófilos e redução de sua apoptose, surge uma sinergia entre as doenças. O processo viral retroalimenta o quadro alérgico nasal que por sua vez facilita o aparecimento das IVAS.

Outra relação entre as IVAS e o processo alérgico nasal encontra-se no fato de que 80% das rinosinusites bacterianas agudas são oriundas de infecções virais. Devemos suspeitar de processo bacteriano quando os sintomas da IVAS perduram por mais de 10 dias, ou se estavam em processo de regressão e retornam. A prevalência de rinosinusite aguda bacteriana não é maior nos pacientes alérgicos,

contudo quando ela ocorre tende a ser mais agressiva. Em modelos animais há maior presença de polimorfonucleares e liberação de mediadores químicos como o TNF-alfa nos grupos alérgicos em comparação aos não sensibilizados¹⁵.

Costumamos utilizar parâmetros clínicos para diferenciar o quadro alérgico nasal das infecções virais. Nas infecções além dos sintomas nasais há outros sistêmicos como febre, mal estar e redução do apetite. Contudo, em crianças até dois anos de idade, com sintomas nasais apenas, os rinovírus também são os agentes mais prevalentes correspondendo a 40% dos casos. Ressalta-se que nos dois quadros sibilos pulmonares e tosse estão presentes, não diferenciando os alérgicos¹².

Portanto, o diagnóstico de rinite alérgica nesta faixa etária é muito difícil de ser realizado. Embora as crianças já possam produzir IgE, a importância deste mecanismo na gênese dos sintomas só toma importância a partir dos dois anos de idade. Sendo assim, cautela na interpretação da presença de IgE específica é muito importante, principalmente para antígenos inalatórios (ácaros, fungos, polens, etc.).

Concluindo, a diferenciação entre a rinite alérgica e IVAS nas crianças pequenas não é fácil de ser realizada, pois do ponto de vista clínico são muito semelhantes e, além disto, há uma relação de favorecimento entre ambas. Portanto, devemos basear nossa suspeita em uma história clínica minuciosa e nos estudos que demonstram ser a causa infecciosa mais importante nos primeiros anos de vida.

Referências bibliográficas

1. Bousquet J and the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (86): 8-160.
2. Neffen H, Mello Junior JF, Sole D, Naspitz CK, Dodero AE, Garza HL, Guerra EN, Baez-Loyola CB, Boyle JM, Wingertzahn MA. Nasal allergies in the Latin American population: Results from the Allergies in Latin America survey. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:S9-27.
3. Stone KD. Atopic diseases of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 495-511.
4. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
5. Meltzer EO, Blaiss MS, Derebery MJ, Mahr TA, Gordon BR, Sheth KK, Simmons AL, Wingertzahn MA, Boyle JM. Burden of allergic rhinitis: results from the Pediatric Allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3 Suppl):S43-70.
6. Baroody FM, Assanasen P, Chung J, Naclerio RM. Hot, humid air partially inhibits the nasal response to allergen provocation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126(6): 749-54.

7. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:381-7.
8. Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, Sanders EA, Kimpen JL, Zielhuis GA, Ent CK. Recurrent childhood upper respiratory tract infections do not reduce the risk of adult atopic disease. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(2): 198-203.
9. Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Aberg N. Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy* 2006; 61: 447-53.
10. Paunio M, Peltola H, Virtanen M, Leinikki P, Makela A, Heinonen OP. Acute infections, infection pressure, and atopy. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(5): 634-9.
11. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, Kamarck ME, McClelland. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989; 56(5):839-47.
12. Doyle WJ, Skoner DP, Gentile D. Nasal cytokines as mediators of illness during the common cold. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005; 5(3): 173-81.
13. Gentile DA, Fireman P, Skoner DP. Elevations of local leukotriene C4 levels during viral upper respiratory tract infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 270-4.
14. van Benten I, Koopman L, Niesters B, Hop W, van Middelkoop B, de Waal L, van Drunen K, Osterhaus A, Neijens H, Fokkens W. Predominance of rhinovirus in the nose of symptomatic and asymptomatic infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 363-70.
15. Yu X, Sperling A, Blair C, Thompson K, Naclerio R. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 328-34.