

Infecção ou Alergia?

João Ferreira de Mello Júnior e Luiz Bellizia Neto

Introdução

Luiz Bellizia Neto

Causa frequente de consulta nos consultórios pediátricos, é o paciente que se apresenta com obstrução nasal e coriza, frequentemente acompanhada de espirros, prurido nasal e febre. Nos lactentes, particularmente nos frequentadores de creches, os vírus, principalmente o Rinovírus, desempenham papel relevante no desenvolvimento das rinites virais.

Nos maiores de 2 anos, além das infecções virais, o fator alergia torna-se importante, particularmente na população urbana e naqueles com antecedentes de atopia familiar, coexistindo muitas vezes os dois fatores, cada um favorecendo o outro.

Neste capítulo será discutida a relação entre as infecções das vias respiratórias e o processo alérgico nasal, nos seus aspectos clínicos e etiopatogênicos.

Considerações gerais

João Ferreira de Mello Júnior

Frequentemente os pacientes vêm aos nossos consultórios com queixas nasais e não conseguem diferenciar se são sintomas de rinite alérgica (RA) ou de infecções de vias aéreas (IVAS). Qual a relação entre RA e IVAS? Uma predisposição à outra? Para entendermos suas relações alguns conceitos epidemiológicos e fisiopatológicos devem ser levados em consideração.

Na Suécia um estudo envolvendo 1.200 adultos avaliou o impacto econômico da rinite alérgica e das IVAS. O índice de absenteísmo, presenteísmo e absenteísmo de cuidadores foi de 5,1 dias por pessoa por ano, com custo individual de € 653 totalizando € 2,7 bilhões ao ano ¹.

Por definição, rinite é uma inflamação da mucosa que reveste as cavidades nasais caracterizada pela presença de sintomas como obstrução nasal, rinorreia anterior ou posterior, prurido nasal e espirros. Tais sintomas devem ocorrer por mais de uma hora e por pelo menos dois dias consecutivos ².

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.) ³.

Estima-se que entre 30 e 50% dos quadros de IVAS sejam causados por rinovírus, sendo que os adultos, em geral, apresentam dois quadros por ano, enquanto as crianças de 8 a 12 ⁴.

Dentre as rinites não infecciosas, 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 ao redor de 15%^{2,3,5}. Diversos fatores estão implicados nesta variação como, por exemplo, os aventados pela teoria da higiene, a presença de poluição atmosférica, etc⁶.

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 são baseados em questionários, como o ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), AIA (*Allergies in America*), AILA (*Allergies in Latin America*), etc^{5,7,8}.

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), além daqueles para os quais não há produção de IgE⁹. Tanto nos indivíduos alérgicos quanto nos não alérgicos há um distúrbio do sistema autonômico que controla a fisiologia nasal. Caracteriza-se por uma hiporreatividade simpática e uma hiperreatividade parassimpática locais, conseqüentemente predominando a obstrução nasal e rinorreia². 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 deveria haver um aumento da prevalência de quadros alérgicos, mediados por IgE, e 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 a vírus e bactérias, enquanto os do tipo 2 (Th2) citocinas o fazem para parasitoses e produção de IgE. Durante o início de nossas vidas as infecções virais e bacterianas estimulam o sistema imunológico para as 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 asma¹⁰.

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 2 anos de idade, entre 2 e 4 anos e entre 4 e 8 anos com o desenvolvimento de rinite e asma alérgicas¹¹. Da mesma forma, outro estudo com crianças até 4 anos de idade demonstrou que naquelas que foram precocemente para a creche a prevalência de sibilos, tosse noturna, asma, rinite e eczema foi maior que nas que permaneceram em suas casas por mais tempo. Ou seja, as que tiveram maior contato com agentes infecciosos desenvolveram mais quadros alérgicos¹².

A imunidade inata nas fossas nasais compõe-se da barreira mucociliar, peptídeos bacterianos dissolvidos no muco e do complexo juncional entre as células que compõe o epitélio (células ciliadas, serosas, globosas e basais) ¹³.

A inflamação crônica das vias aéreas nos pacientes alérgicos compromete a função da barreira ciliar, expondo receptores e conseqüentemente predispondo a doenças mais graves por rhinovirus. Um estudo recente, em células pulmonares, demonstrou que a inflamação alérgica expõe a CDHD3 (*cadherin related family member 3*) uma molécula de adesão intercelular do complexo juncional. A CDHD3 também relaciona-se à ligação de rhinovirus C e sua replicação. Os autores sugerem que a inflamação alérgica poderia favorecer maior aderência e replicação destes vírus, portanto uma doença mais grave ¹⁴.

Para entendermos outro possível elo para uma predisposição dos pacientes com RA à IVAS devemos nos lembrar da sua fisiopatologia ¹⁵. Ela é bastante complexa, contudo duas características são muito importantes. Após a interação entre antígenos e as moléculas de IgE há 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 um fenômeno conhecido como inflamação mínima persistente. Um dos marcadores deste processo é a expressão da molécula de adesão ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1, associada à atração de eosinófilos) mesmo quando assintomáticos.² Sendo o ICAM-1 é o principal receptor para rhinovirus há uma predisposição destes pacientes às IVAS ¹⁶. Vale ressaltar que o rhinovirus é principal agente infeccioso associado à IVAS em crianças até os dois anos de idade ¹⁷.

Outro ponto importante é que o vírus influenza eleva a expressão de ICAM-1 nas células do epitélio nasal, portanto potencializando o quadro inflamatório alérgico ¹⁸. Ou seja, no processo alérgico temos a expressão de ICAM-1 que facilita a adesão de rhinovirus, e em viroses por influenza temos a indução da expressão desta molécula de adesão, potencializando o processo alérgico.

Sabemos que nas infecções por rhinovirus há uma elevação da concentração local de leucotrienos ^{19,20}. Nos processos alérgicos estes mediadores estão associados à quimiotaxia de eosinófilos e redução de sua apoptose, portanto surge uma sinergia entre as doenças. O processo viral retroalimenta o quadro alérgico nasal que por sua vez facilita o aparecimento das IVAS, por expressão do ICAM-1.

Outra relação entre IVAS e processo alérgico nasal encontra-se no fato de que 80% das rinosinusites bacterianas agudas provêm de infecções virais. ²¹ Os vírus influenza e HPIV-3 (*human parainfluenza virus 3*) aumentam a adesão de *Streptococcus pneumoniae* às células epiteliais nasais ²².

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 ocorre, tende a ser mais agressiva. Em modelos animais há maior presença de células polimorfonucleares e liberação de mediadores químicos como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) nos grupos alérgicos em comparação

ao não sensibilizados²³. Em seres humanos com IVAS por rhinovirus observa-se maior escore de alterações na tomografia computadorizada em indivíduos alérgicos do que naqueles não alérgicos²⁴.

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 rhinovirus também são os agentes mais prevalentes correspondendo a 40% dos casos. Ressalta-se que nos dois quadros, síbilos pulmonares e tosse, estão presentes, não diferenciando os alérgicos¹⁷.

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 minuciosa história clínica e nos estudos que demonstram ser a causa infecciosa a mais importante nos primeiros anos de vida.

Referências bibliográficas

1. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold—high cost to society. *Allergy*. 2010 Jun 1; 65(6):776-83.
2. Bousquet J and the ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63(86):8-160.
3. III Consenso sobre rinites - 2012. Available at: http://www.aborlccf.org.br/consensos/Consenso_sobre_Rinite-SP-2014-08.pdf. Accessed on: August 20, 2016.
4. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-pathogenesis-of-rhinovirus-infections>. Accessed on: August 20, 2016.
5. 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.
6. Stone KD. Atopic diseases of childhood. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:495-511.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers*. 2013 Oct 1; 1(4):e24997.
14. Bochkov YA, Gern JE. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Apr; 16(4):30.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Othumpangat S, Noti JD, McMillen CM, Beezhold DH. ICAM-1 regulates the survival of influenza virus in lung epithelial cells during the early stages of infection. *Virology*. 2016 Jan; 487:85-94.
19. 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.
20. van Benten I, Koopman L, Niesters B, Hop W, van Middelkoop B, de Waal L, van Druenen 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.
21. Fokkens WJ1, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, *et al*: EP3OS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 50(1):1-150.
22. Avadhanula V, Rodriguez CA, Devincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC *et al*. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J Virol*. 2006 Feb; 80(4):1629-36.
23. 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.
24. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, *et al*. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy*. 2003 Aug; 58(8):767-71.