

INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES

VISÃO MULTIDISCIPLINAR

Alexandra Vasconcelos

António Sousa Vieira

Carlos Robalo Cordeiro

João Subtil

Maria Leonor Bento

Luís Miguel Borrego

Nelson Serrano Marçal

Sofia Luz

ILUSTRAÇÕES

Fernando Vilhena de Mendonça

CírculoMédico

The background features several overlapping dashed lines in shades of green and blue, creating a sense of movement and interconnectedness. A solid green square is positioned on the right side of the page, partially overlapping the text.

INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES

VISÃO MULTIDISCIPLINAR

FICHA TÉCNICA

AUTORES | Alexandra Vasconcelos

António Sousa Vieira

Carlos Robalo Cordeiro

João Subtil

Maria Leonor Bento

Luís Miguel Borrego

Nelson Serrano Marçal

Sofia Luz

ILUSTRAÇÃO CIENTÍFICA | Fernando Vilhena de Mendonça

EDIÇÃO | Maria Teresa Egídio Vilhena de Mendonça

Fernando Vilhena de Mendonça

Círculo Médico - Comunicação e Design, Lda

DIREÇÃO DE ARTE | Maria João Coelho

GESTÃO DE PROJETO | Isa Silva

DESIGN GRÁFICO | Maria João Coelho

PAGINAÇÃO | Nuno Silva

REVISÃO | Maria Teresa Egídio Vilhena de Mendonça

Maria do Céu Lopes

IMPRESSÃO E ACABAMENTOS | Madeira & Madeira, SA

EXEMPLARES | 3500 exemplares

1ª EDIÇÃO | 2012

DEPÓSITO LEGAL | xxxxxxxxxxxxxx

ISBN | 978-989-97646-1-3



CirculoMedico

COMUNICAÇÃO & DESIGN

Av. Prof. Dr. Fernando da Conceição Fonseca, nº41-A

Massamá - 2745-767 QUELUZ -PORTUGAL

Tel.:+351 214 307 830 a 8 Fax: 214 307 839

atelier@circulomedico.com

www.ciculomedico.com

©2012, Círculo Médico todos os direitos reservados.

Nenhuma ilustração científica pode ser utilizada ou reproduzida sem autorização expressa do autor.

O conteúdo desta obra é da responsabilidade dos seus autores.

Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida sem a sua autorização.

Esta publicação foi possível pelo apoio:

 **OM Pharma**



ÍNDICE

1

- 7 ATLAS ILUSTRADO DAS VIAS AÉREAS

2

- 17 IMUNIDADE, ALERGIA RESPIRATÓRIA E INFEÇÃO

- 19 Defesa imunológica do aparelho respiratório

- 24 Alergia respiratória - conceitos gerais e imunopatologia da doença alérgica

- 28 Alergia e infecção

3

- 35 INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES NA CRIANÇA

- 37 Introdução

- 39 Quantas infecções respiratórias por ano são de esperar numa criança?

- 41 Qual a definição de IRR?

- 46 O paradigma: a criança saudável sempre doente - quais são os fatores de risco? Associação entre ambiente, hospedeiro e agente

- 58 IRR na criança sem patologia de base, como definir?
- 61 IRR e a criança com atopia, qual a relação?
- 63 IRR e a criança com imunodeficiência, quando suspeitar?
- 71 IRR e a criança com doença crónica, o que saber?
- 79 IRR: criança saudável ou não? Quando e como investigar?
- 88 Qual o tratamento para a criança saudável com IRR?

4

99 INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

- 101 Introdução
- 102 Otite Média Aguda Recorrente
- 117 Amigdalofaringite Recorrente
- 126 Rinossinusites e Rinofaringites

5

145 INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES DAS VIAS AÉREAS INFERIORES

- 147 Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
- 167 Bronquiectasias
- 179 Fibrose quística

6

191 IMUNOTERAPIA INESPECÍFICA NA PREVENÇÃO DAS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS

- 193 Imunomodulação na prevenção das infeções respiratórias altas - recomendações do “Épos 2012” para a rinossinusite
- 201 Imunomodulação na prevenção das infeções respiratórias
- 205 Terapêutica imunomoduladora na prevenção das infeções respiratórias na criança
- 211 Papel da imunoterapia inespecífica na prevenção de infeções respiratórias no doente com patologia alérgica

215 NOTAS BIOGRÁFICAS DOS AUTORES



AUTORES

Alexandra Vasconcelos

Pediatra

Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora

António Sousa Vieira

Otorrinolaringologista

HPP Hospital da Boavista, Porto

Carlos Robalo Cordeiro

Pneumologista

Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC)

João Subtil

Otorrinolaringologista

Hospital Beatriz Ângelo, Loures

Maria Leonor Bento

Pediatra

Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa

Luís Miguel Borrego

Imunoalergologista

Hospital CUF Descobertas, Lisboa

Nelson Serrano Marçal

Pneumologista

Hospital de Santa Maria, CHLN, Lisboa

Sofia Luz

Imunoalergologista

Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, Amadora

ILUSTRAÇÃO CIENTÍFICA

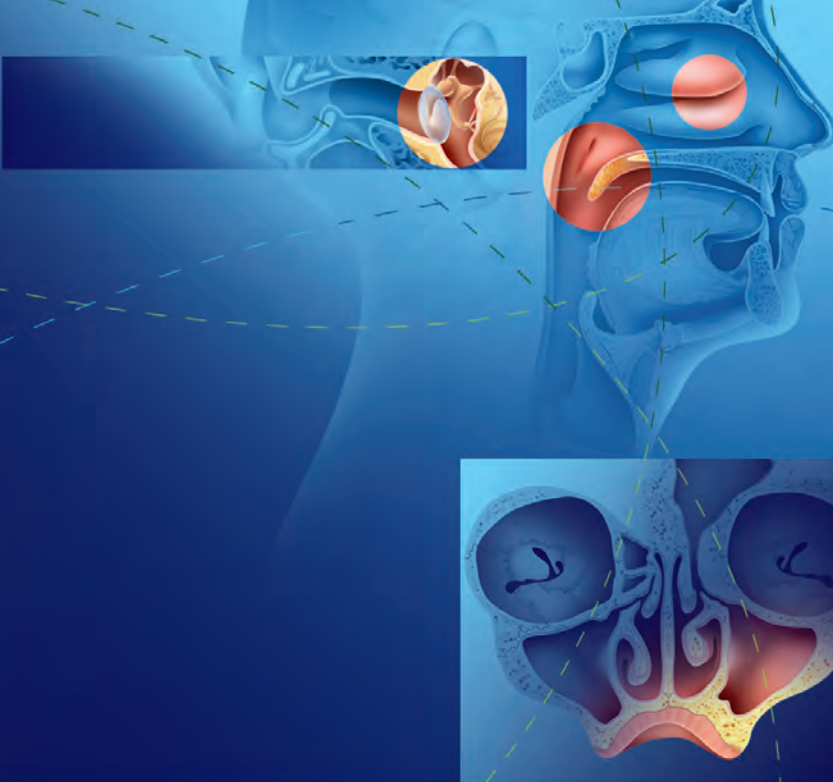
Fernando Vilhena de Mendonça

Otorrinolaringologista, Ilustrador Científico,

Diretor do Círculo Médico



1



ATLAS ILUSTRADO DAS VIAS AÉREAS

*Fernando Vilhena de Mendonça,
Otorrinolaringologista, Ilustrador Médico*



Vias Aéreas Superiores:

nariz e fossas nasais
seios perinasais
faringe

Vias Aéreas Inferiores:

laringe
traqueia
brônquios
pulmões

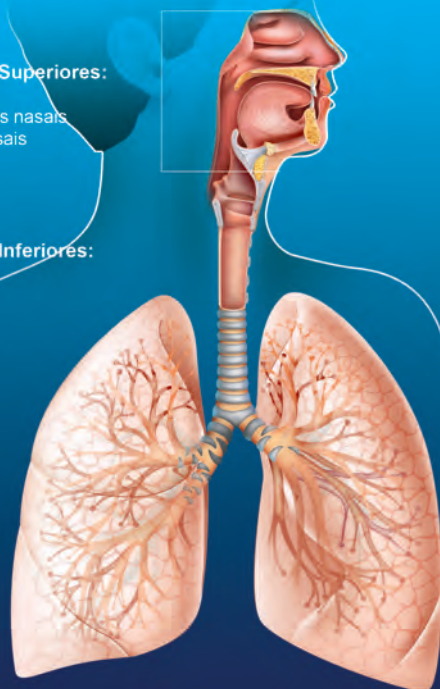


FIG.1.1 *Vias aéreas superiores e inferiores*

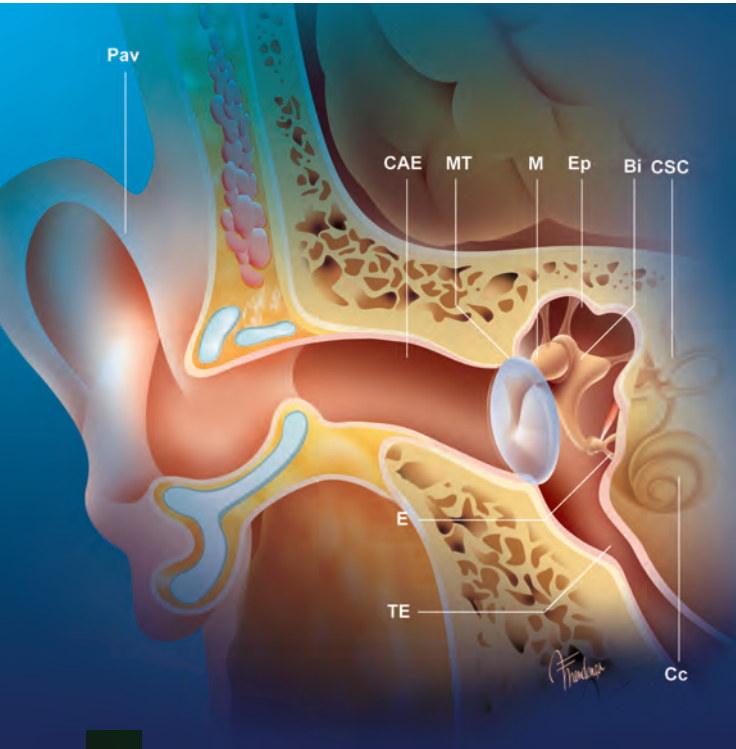


FIG.1.2 Anatomia do ouvido: Pav - Pavilhão auricular;
 CAE - Conduto auditivo externo; MT - Membrana timpânica;
 Ep - Epitímpano; M - Martelo; Bi - Bigorna;
 E - Estribo; CSC - Canais semi-circulares; Cc - Cóclea;
 TE - Trompa de Eustáquio

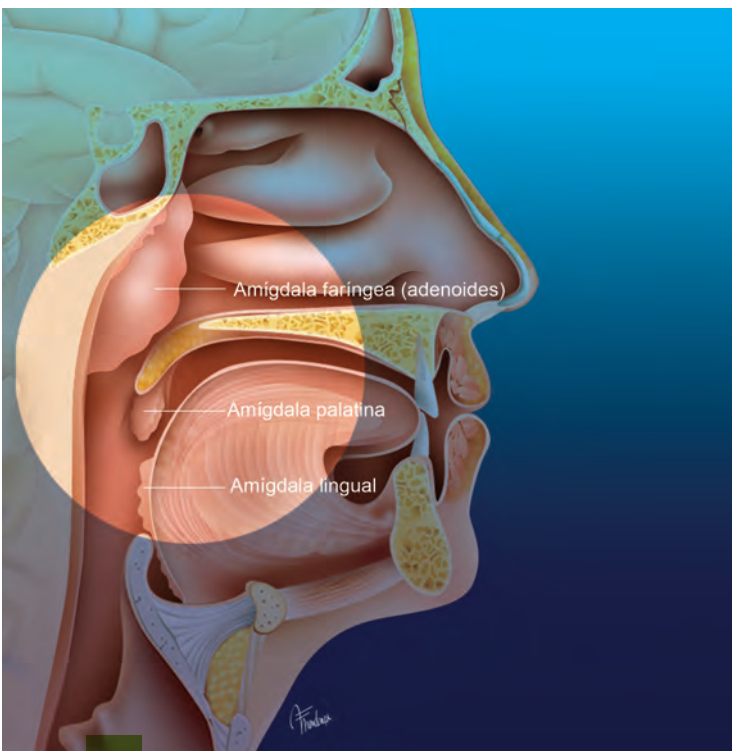


FIG.1.3 *Anel de Waldeyer*

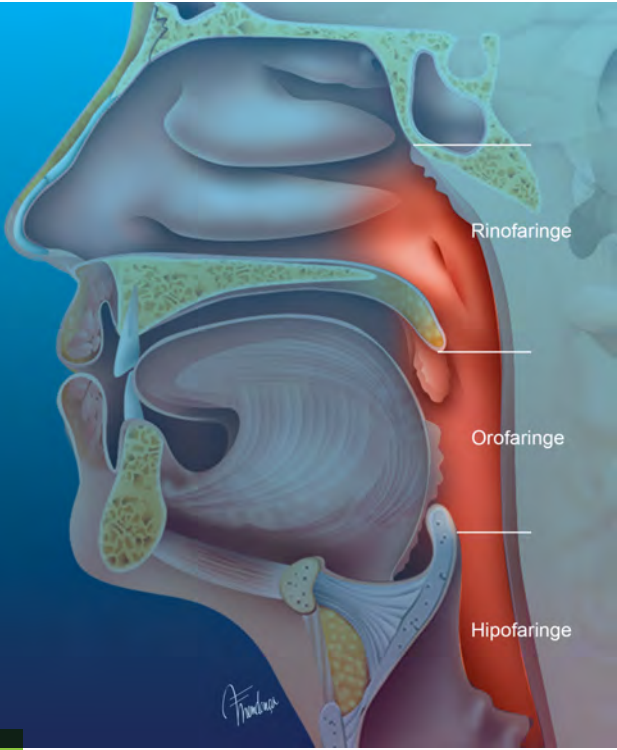
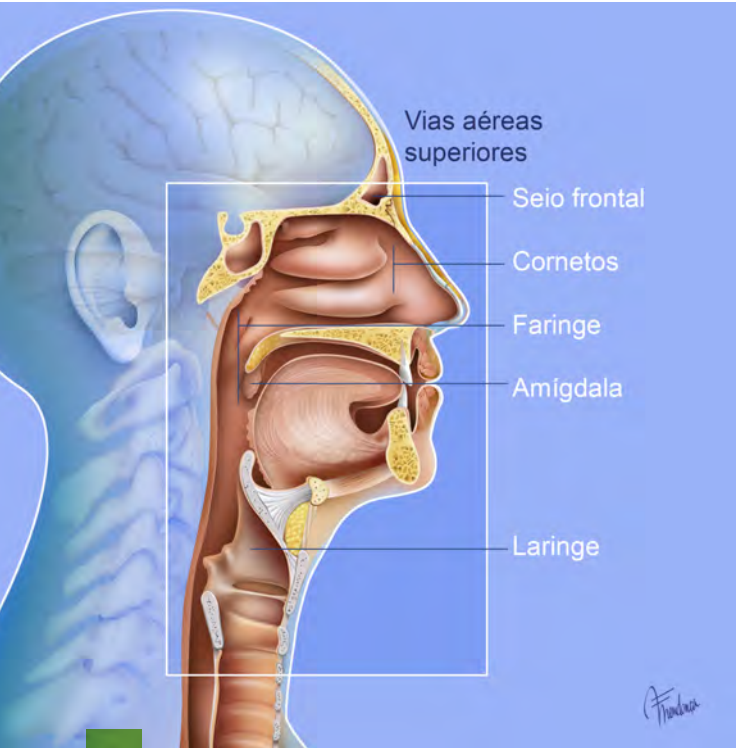


FIG.1.4 *Andares faringeos*



FIG.1.5 *Rinossinusite etmoidomaxilar*



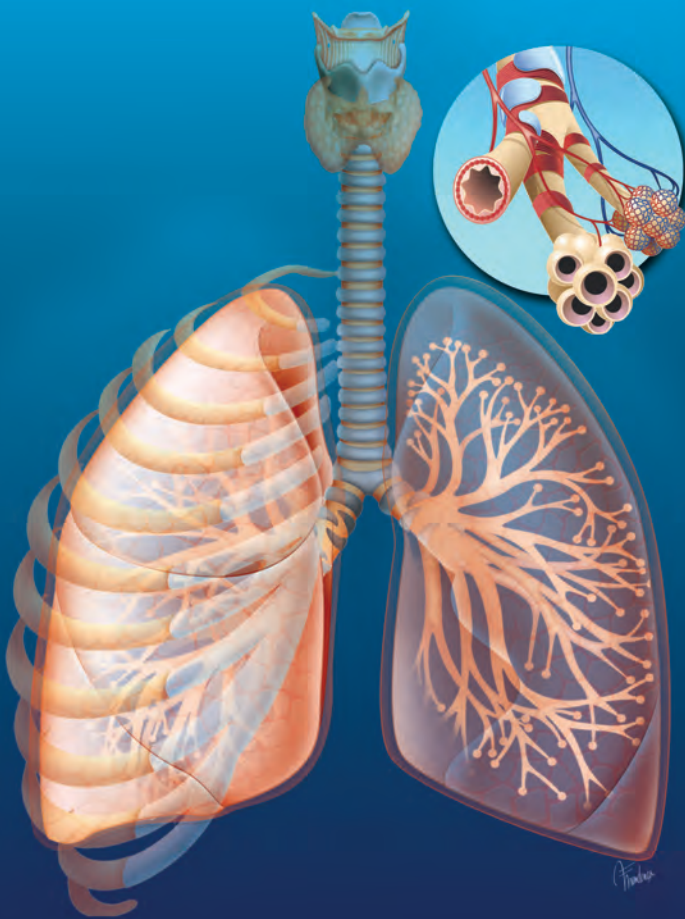
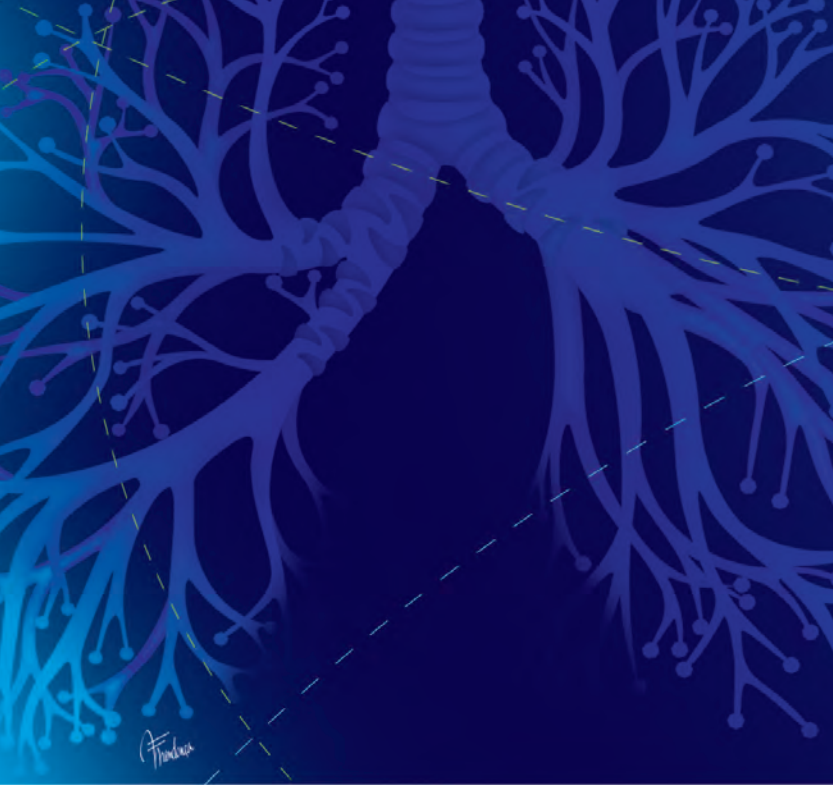
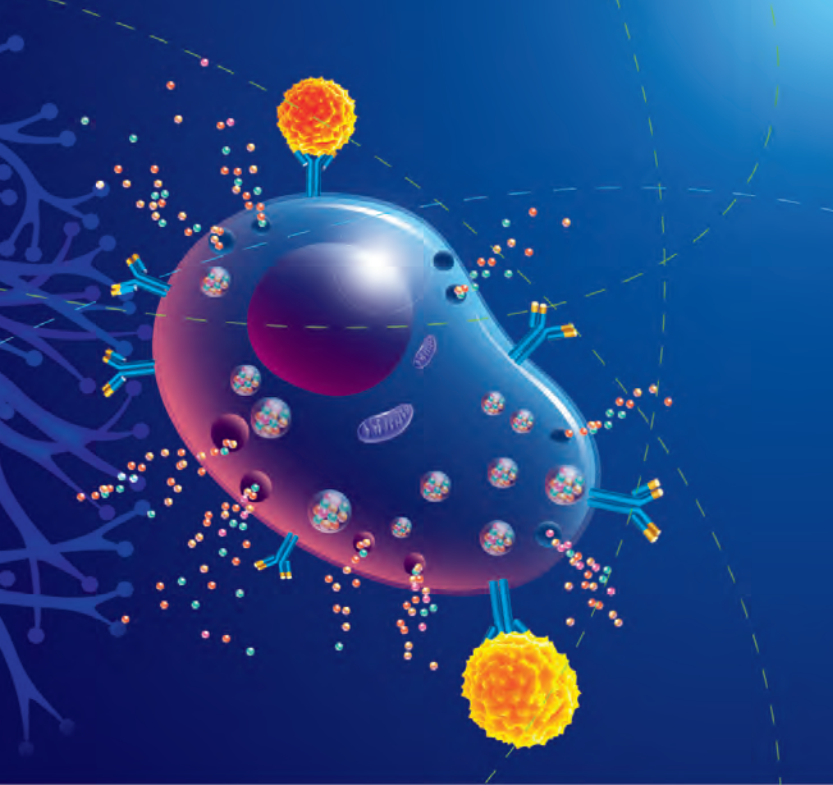


FIG.1.7 *Pulmões e alvéolos*



2



IMUNIDADE, ALERGIA RESPIRATÓRIA E INFEÇÃO

Sofia Luz, Imunoalergologista





IMUNIDADE, ALERGIA RESPIRATÓRIA E INFEÇÃO

Sofia Luz, Imunoalergologista

DEFESA IMUNOLÓGICA DO APARELHO RESPIRATÓRIO

A defesa imunológica do aparelho respiratório é composta por dois tipos de resposta: a resposta imunológica inata ou natural (resposta inespecífica e de largo espectro) e a resposta imunológica adquirida ou adaptativa (altamente específica).¹

IMUNIDADE INATA

A imunidade inata é um sistema que consegue distinguir o *self* do *non self*, ou seja: consegue identificar o que é estranho ao organismo e atacar após o contacto.^{2,3}

Esta forma de imunidade está sustentada pelos seguintes fatores:

» *Fatores mecânicos, químicos e fisiológicos*

Ao nível da mucosa brônquica, é produzido muco por células especializadas. Este muco cobre o epitélio e impede o contacto dos microrganismos com as células epiteliais. O muco, juntamente com os

microrganismos englobados são removidos por mecanismos como os movimentos ciliares das células epiteliais, facilitando a expulsão através da expectoração. Além disto, a tosse e os espirros facilitam a expulsão das secreções.⁴

» Células fagocíticas

Um grupo importante de leucócitos são as células fagocitárias: monócitos, macrófagos e neutrófilos. Estas células agem como primeira linha de defesa contra infeções. Os monócitos circulam no sangue periférico mas em muito menor número do que os neutrófilos. Quando os monócitos migram para os tecidos, transformam-se em macrófagos. Os macrófagos alveolares são as células mais importantes na *clearance* alveolar. Os neutrófilos circulam no sangue, mas a maioria encontra-se marginada ao longo do endotélio dos vasos sanguíneos, o que facilita a migração rápida para os tecidos.^{5,3}

Fagocitose: é um dos mecanismos mais importantes da imunidade inata. A célula fagocítica entra em contacto com o microrganismo, emite dois pseudópodes que o envolvem e se fundem formando o fagossoma. A membrana do fagossoma funde-se com as membranas dos organelos citoplasmáticos (lisossomas) formando-se o fagolisossoma. Aqui, o microrganismo é atacado por enzimas proteolíticas, sendo destruído (Figura 2.1).

Existem dois tipos importantes de reconhecimento no processo de fagocitose:

- › **reconhecimento opsónico** - mediado por mediadores (opsoninas) que facilitam o reconhecimento, ex: fragmento C3b do complemento, anticorpos, proteína C-reativa, fibronectina e leucotrienos.^{5,3}
- › **reconhecimento não opsónico** - mediado por recetores das células fagocíticas que reconhecem

diretamente os microrganismos (recetores de manose, recetores *scavenger*, integrinas e os recetores *Toll Like* (TLRs)). As estruturas que se ligam aos TLRs são moléculas altamente conservadas e presentes em muitos patógenos, denominadas de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Estes recetores (TLRs) ativam vias de transdução de sinal intracelulares que ativam várias respostas imunes, promovendo a inflamação e a defesa contra microrganismos.^{2,4,6}

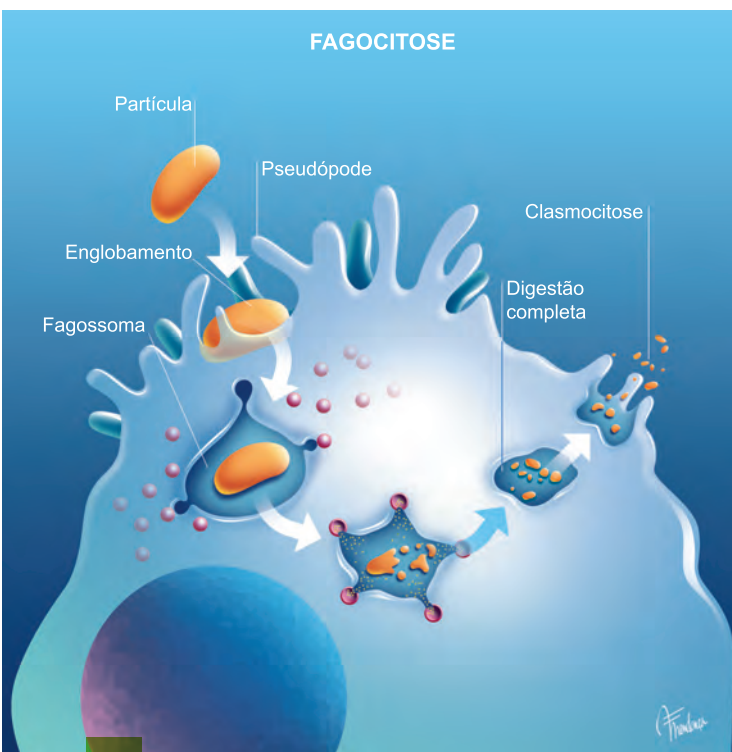


FIG.2.1 Fagocitose

» *Fatores humorais*

O sistema do complemento é talvez o mais importante dos fatores humorais não anticópicos. Além deste sistema, os fatores quimiotáticos, a produção de interferões, lisozima, lactoferrina e transferrina também são extremamente importantes.

» *Células linfocíticas*

Alguns linfócitos T, B e NK podem ser considerados pertencentes à imunidade inata, pois apresentam à sua superfície recetores constantes, não tendo necessidade de entrar num processo de expansão clonal.

» *Células dendríticas, mastócitos e basófilos*

As células dendríticas residentes em tecidos são capazes de fagocitar microrganismos e são fatores essenciais na iniciação da resposta adaptativa. Os mastócitos são capazes de fagocitar e produzir mediadores inflamatórios importantes com TNF- α , essencial para o recrutamento de leucócitos na inflamação.

IMUNIDADE ADQUIRIDA

As duas principais características de uma resposta imune adquirida são: memória e especificidade. A resposta adquirida torna-se mais eficiente após cada encontro sucessivo com o mesmo patógeno, memoriza o agente infeccioso, evitando que este mesmo venha mais tarde a causar doença. O reconhecimento do antigénio é a base fundamental de todas as respostas imunes adquiridas.^{1,3}

Existem dois tipos de resposta imunológica adquirida: **a imunidade celular** (produção de células efectoras capazes de reconhecerem e destruírem células estranhas) e **a imunidade humoral** (produção de anticorpos específicos).

› **Imunidade celular:** é mediada pelos linfócitos T; este tipo de defesa promove a destruição de microrganismos localizados em fagócitos ou a destruição de células infetadas. As células T CD4+ auxiliam os macrófagos na eliminação de agentes fagocitados e estimulam as células B a produzirem anticorpos. As células T CD8+ têm uma função citotóxica extremamente importante. Nas infecções virais, os linfócitos CD8+ reconhecem moléculas MHC da classe I associadas a antigénios virais na superfície das células infetadas procedendo à sua eliminação e destruição.⁷

› **Imunidade humoral:** no aparelho respiratório, a defesa imunológica tem início nas vias respiratórias superiores, no muco, que contém níveis elevados de IgA, protegendo contra as infecções virais e dificultando a aderência de bactérias à mucosa.

As concentrações relativas de IgA vão diminuindo e as concentrações de IgG vão aumentando da orofaringe para os alvéolos.⁷

Os mecanismos efetores utilizados pelos anticorpos para combater infecções incluem: neutralização (IgA e IgG), opsonização/fagocitose (IgG) e ativação do complemento (IgM e subclasses de IgG).^{5,3}

STRESS OXIDATIVO

O pulmão está diretamente exposto a altas pressões de oxigénio, logo a pressão parcial de oxigénio ao nível dos alvéolos é bastante mais elevada do que o que se encontra em outros tecidos como fígado, cérebro ou coração. Na maioria das infecções pulmonares existe ativação de células inflamatórias com conseqüente geração de radicais livres de oxigénio. O sistema fagocítico tem facilidade em gerar radicais oxidantes altamente tóxicos, afetando a função dos macrófagos alveolares. As células fagocíticas são capazes de gerar NADPH e produzirem metabolitos reduzidos de O₂.

Os principais agentes oxidantes são: O_2^- (anião superóxido), H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) e OH^- (radical hidroxilo). Estas substâncias são capazes de danificar as membranas celulares mediante a peroxidação dos lípidos e a degradação de proteínas. O poder microbicida é maior no neutrófilo, pois possui uma atividade importante de mieloperoxidases, levando a utilização de mecanismos oxirredutores destrutivos.^{2,5}

ALERGIA RESPIRATÓRIA - CONCEITOS GERAIS E IMUNOPATOLOGIA DA DOENÇA ALÉRGICA

Definição

A **alergia** não é mais do que uma reação exagerada do sistema imunitário contra determinados alérgenos, enquanto que a **atopia** é uma tendência pessoal e/ou familiar para a produção IgE em resposta a exposição alérgica.³

A história familiar é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de alergia.

A doença alérgica, habitualmente, inicia-se durante a infância manifestando-se por eczema atópico e alergia alimentar, sendo frequente a posterior evolução para rinite alérgica e asma brônquica.³

Epidemiologia

O aumento da prevalência da doença alérgica tem sido evidente, principalmente em países industrializados. Atualmente, aceita-se que sensivelmente 30% da população ocidental apresente manifestações de doença alérgica.³ Tem sido descrito uma relação importante entre o aumento da poluição ambiental e a existência de alergia respiratória. A poluição ambiental pode ser dividida em **poluição tipo I** (dióxido de enxofre e partículas de pó de grandes dimensões), mais prevalente

na europa oriental, e a **poluição do tipo II** (óxido de azoto, ozono, fumo de tabaco, e partículas de exaustão de combustíveis), mais prevalente nos países ocidentais industrializados. Nestes últimos, a prevalência de alergia respiratória é mais elevada, levando-nos a refletir sobre o facto das partículas tipo II poderem ser capazes de induzir patologia alérgica com maior facilidade.⁸ Estes dados não são completamente aceites visto existirem alguns estudos contraditórios.³

De forma a clarificar os mecanismos que levam à existência de alergias, torna-se importante rever as bases imunológicas da doença alérgica.

Fundamentos Imunológicos da Doença Alérgica

FASE DE SENSIBILIZAÇÃO

Na fase de sensibilização, o alergénio é apresentado às células T CD4+ pelas células apresentadoras de antígenos. As células T CD4+ são desse modo ativadas segregando níveis elevados de IL5 (fator ativador e diferenciador de eosinófilos),^{3,5} levando ao recrutamento e migração eosinofílica. Por outro lado, as células T produzem também IL4 e IL13 que induzem a mudança de isotipo para IgE em células B específicas. As moléculas de IgE produzidas vão ocupar grande parte dos recetores FCεRI na superfície mastocitária.^{3,5}

FASE DE CONTACTO SECUNDÁRIO

Após a fase de sensibilização alérgica, quando o indivíduo contacta novamente com o alergénio ao qual se sensibilizou, volta a haver um processamento alérgico semelhante ao da fase de sensibilização. Nesta fase, os mastócitos já se encontram com níveis elevados de IgE específica na superfície celular, assim o alergénio vai ligar-se às moléculas de IgE ligadas aos seus recetores FCεRI nos mastócitos, levando à sua ativação e desgranulação. Ocorre libertação de mediadores (ex: histamina, triptase, derivados do ácido araquidónico)

levando à sintomatologia típica da reação alérgica imediata: hipersecreção de muco, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e contração do músculo liso³ (Figura 2.2).

Nas vias respiratórias, a inflamação alérgica caracteriza-se por uma resposta imediata e uma inflamação crônica. Esta última é caracterizada por uma infiltração inicial neutrofílica, seguida de um recrutamento importante de eosinófilos, macrófagos e linfócitos que se distribuem por toda a parede respiratória.⁵ Os eosinófilos são uma das principais células efetoras que caracterizam esta fase. Sob a influência de IL5 secretada pelos linfócitos Th₂ ativados, ocorre migração de eosinófilos através da expressão de moléculas de adesão, como seletinas e integrinas do eosinófilo, com acumulação destas células na mucosa brônquica (Figura 2.3). Os eosinófilos são tipicamente células com conteúdo granular citoplasmático rico em Proteína Catiônica do Eosinófilo (ECP), Proteína *Major* Principal (MBP), Neurotoxina Derivada do Eosinófilo (EDN), Peroxidase do Eosinófilo (EPO), Cistinil Leucotrienos (LC) e Fator Ativador Plaquetário (PAF), sendo estes grânulos responsáveis, também, pelo perpetuar da inflamação crônica alérgica.³ Por outro lado, o eosinófilo também produz IL4 capaz de estimular a produção de IgE específicas pela Célula B (Figura 2.2).

Com o decorrer da inflamação crônica, ocorre depósito de colagénio tipo III e V ao nível da *lâmina reticularis*. Nas vias respiratórias de doentes asmáticos, ocorre ainda hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, proliferação de fibroblastos com depósitos na matriz extracelular levando ao aumento global da parede das vias respiratórias.⁵

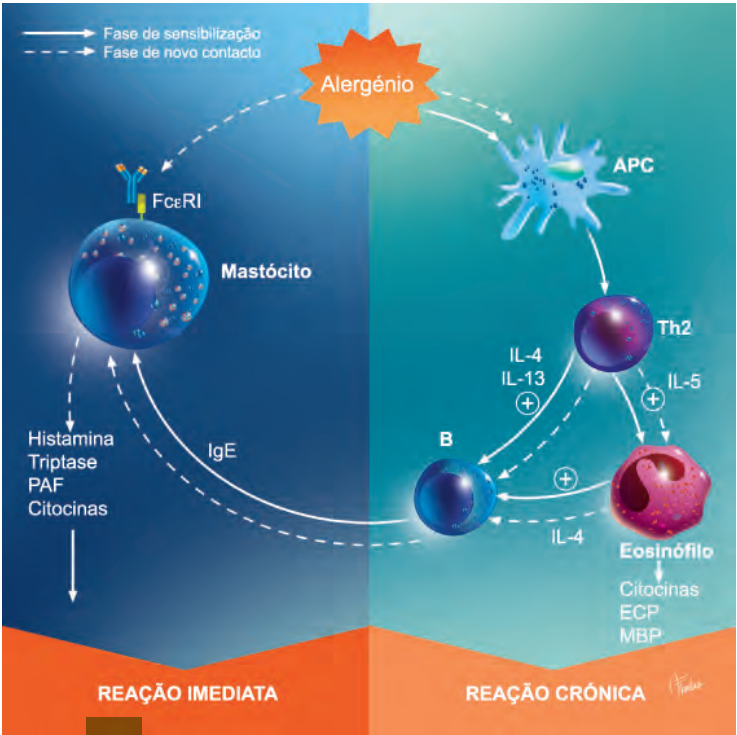


FIG.2.2 *Imunopatologia das reações alérgicas*

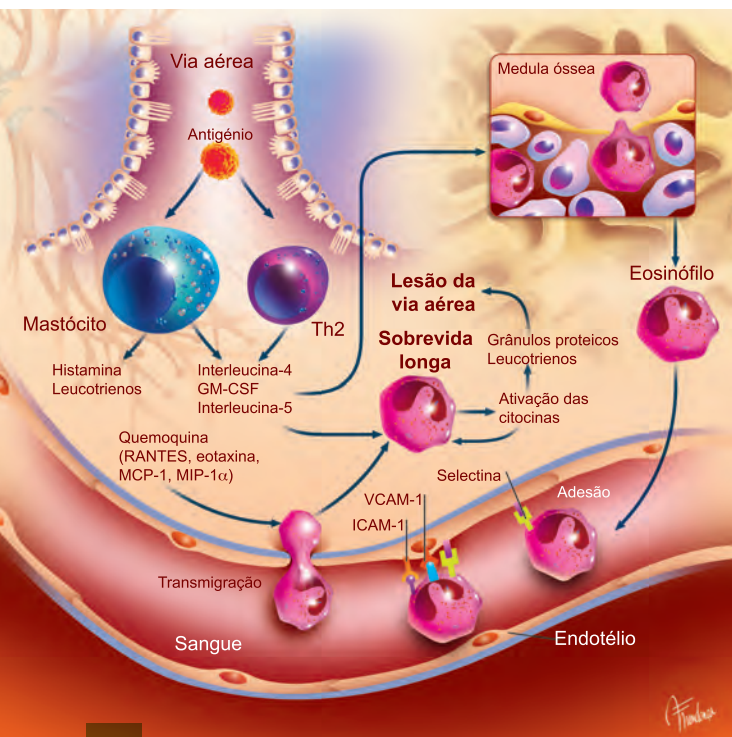


FIG.2.3 Migração eosinofílica

ALERGIA E INFEÇÃO

A relação entre alergia respiratória e as infecções virais é extremamente complexa. Diversos trabalhos têm sido publicados mostrando que as infecções virais podem iniciar, manter ou ativar exacerbações de doença alérgica. Por outro lado, tem sido descrito que a patologia alérgica pode aumentar a expressão de receptores na mucosa brônquica para alguns vírus, tais como rinovírus (RVV). Deste modo, a doença alérgica e a infecção respiratória podem influenciar-se reciprocamente.⁹

As infeções respiratórias são extremamente comuns e podem ser causadas por bactérias, vírus, fungos ou mesmo ser provocadas por uma combinação destes patógenos. Este capítulo vai explorar essencialmente a relação entre as infeções virais e a alergia respiratória.

Efeitos das Infeções Virais sobre a Doença Alérgica

Têm sido propostas duas hipóteses para explicar o efeito das infeções respiratórias virais na sensibilização alérgica: a hipótese da teoria da higiene - que se baseia no facto das infeções poderem inibir de algum modo a sensibilização alérgica e uma hipótese alternativa que descreve que algumas infeções possam promover a sensibilização alérgica.⁹

Teoria da higiene: tenta explicar o notável aumento de doenças alérgicas como asma, rinite e eczema atópico nos países industrializados. Esta teoria assenta no facto de que o aumento da higiene, esterilização, uso difundido de antibióticos, água potável purificada e a imunização através das vacinas, leva a uma redução nas taxas de estimulação microbiana na infância. Assim, como as infeções induzem uma resposta imune essencialmente Th_1 , estas crianças, pouco expostas a infeções, terão uma prevalência maior da resposta Th_2 (alérgica). Diversos dados epidemiológicos confirmam que a prevalência de atopia é maior em crianças de países “ditos desenvolvidos” do que em crianças de países subdesenvolvidos, ou crianças em que vivam com menores condições de higiene.^{10,11}

Por outro lado, outras publicações mostram uma associação importante entre infeções respiratórias em idade precoce e subsequente desenvolvimento de asma alérgica.

Torna-se importante clarificar que os vírus maioritariamente implicados nas exacerbações de asma abaixo dos 2 anos de idade, são os vírus sincicial respiratório (VSR) e acima dos 3 anos são os RNV.⁷

Variadíssimos estudos relacionam a presença de bronquiólites agudas por VSR e um possível desenvolvimento de asma brônquica; a razão para esta associação e os dados que suportam estas afirmações não estão completamente claros.¹² Alguns trabalhos propõem que as infecções virais possam danificar a mucosa brônquica levando ao *remodeling* e causando limitação importante à passagem de ar.¹³ Também tem sido descrito que as infecções virais possam levar ao aumento de células dendríticas no pulmão, favorecendo a apresentação de alergénios e a sensibilização alérgica.¹ Pelo contrário, outros trabalhos defendem um efeito protetor da infecção por VSR relativamente ao desenvolvimento de asma brônquica.⁷

As infecções por rinovírus podem ser fatores desencadeantes de exacerbações de asma, provavelmente porque induzem inflamação em vias respiratórias que já estão danificadas e sensibilizadas.⁸ Recentemente foi demonstrado que o rinovírus pode *upregulate* as metaloproteinases da matriz (MMP-9) nas células epiteliais do pulmão e induzir a deposição extracelular de proteínas da matriz ao nível das células musculares lisas das vias respiratórias, contribuindo para o *remodeling* das vias aéreas.¹³

Efeitos da Doença Alérgica sobre as Infecções Virais

RESPOSTA INATA ANTIVIRAL

Os mecanismos inatos antivirais, que envolvem o interferão tipo I, têm um papel fundamental no desenrolar de uma infecção viral. A ligação do interferão ao seu recetor leva a um “estado celular antiviral” induzido pelo interferão.⁸ Nas últimas 3 décadas, foram publicados vários trabalhos que descrevem que os leucócitos do sangue periférico de indivíduos atópicos e com asma alérgica, produzem menos interferão do que os indivíduos não alérgicos, depois de uma estimulação viral.¹⁴

Foi também descrito um defeito na produção de interferão em células epiteliais brônquicas de doentes asmáticos, após infecção por RNV.¹⁵ A produção de interferão é uma defesa *major* contra a infecção viral. Os vários vírus desenvolvem mecanismos específicos capazes de inibir a produção e função do interferão.⁹

BALANÇO TH₁/TH₂

As células T *helper* podem ser categorizadas de acordo com o padrão de citocinas que produzem em 2 subpopulações: Th₁ e Th₂. A resposta Th₁ (com produção de IL 2 e ITF- γ) promove a imunidade celular, sendo mais eficaz contra agentes intracelulares, como os vírus. A resposta Th₂ é mais eficaz contra patógenos extracelulares, como parasitas, e centra-se na promoção da proliferação B, produção de anticorpos e no *switch* de classe de imunoglobulinas, através da produção de IL 4, 5, 6, 10 e 13.⁹

Como é sabido, a resposta imune alérgica está verdadeiramente desviada para uma resposta Th₂. Tem ficado demonstrado que existem níveis francamente mais elevados de citocinas do tipo Th₂ em doentes asmáticos. Como o controlo de uma infecção viral requer uma resposta Th₁, uma tendência pré-existente de resposta Th₂ pode interferir com a resposta antiviral. O défice na produção de interferão e o atraso na resposta antiviral, poderá ser resultado deste enviesamento da resposta T *helper* (Figura 2.2).⁹

RECETORES VIRAIS

Foi descrito que células epiteliais brônquicas de doentes com asma são mais eficazmente infetadas com RNV do que epitélios de indivíduos normais. Foi demonstrado que ICAM-1 (Receptor para RNV) está *upregulated* nas células epiteliais de doentes alérgicos.¹⁶ Tem sido questionado se este aumento de recetores é resultado do processo inflamatório crónico ou de uma resposta específica.⁹

Os dados publicados sugerem que o aumento da suscetibilidade a infecções dos doentes alérgicos ocorre segundo dois mecanismos:

- » Distúrbio da resposta inata específica;
- » Aumento de recetores virais no epitélio das vias respiratórias.

Dois cenários são possíveis nas infecções virais em doentes alérgicos:

- › Um aumento de incidência de infecções virais agudas;
- › Um aumento da gravidade e da duração de sintomas.

Fica claro que o aumento da incidência de infecções virais em doentes alérgicos, tem um efeito negativo na qualidade de vida destes doentes, pois estas infecções respiratórias são uma causa importante de exacerbação de asma.⁹

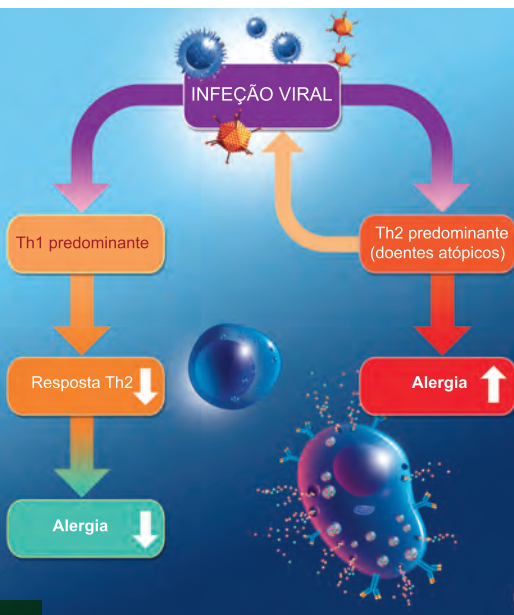
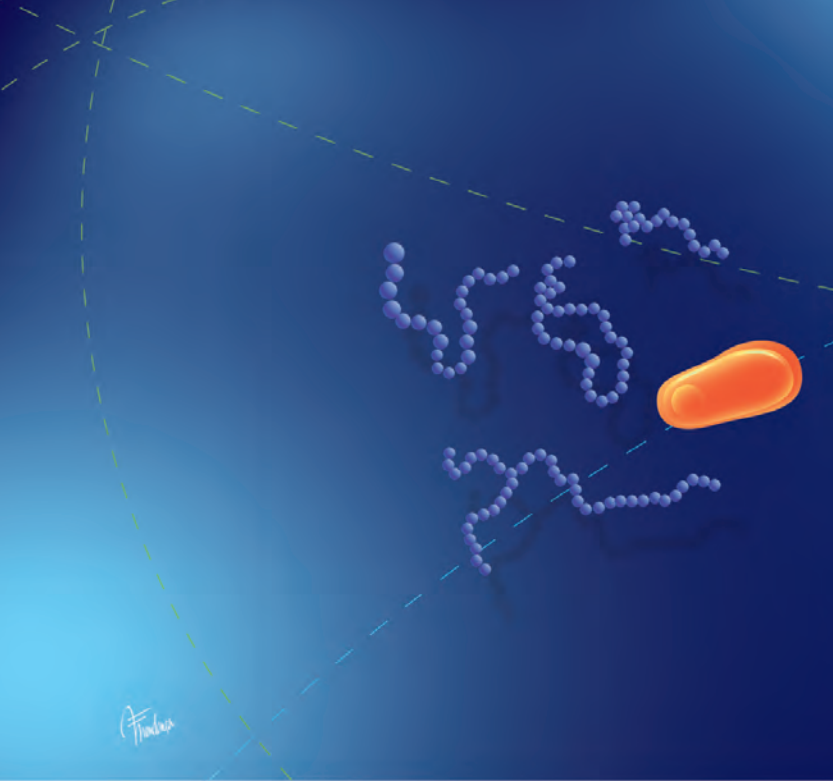


FIG.2.4 Possível relação entre infecções virais e alergia

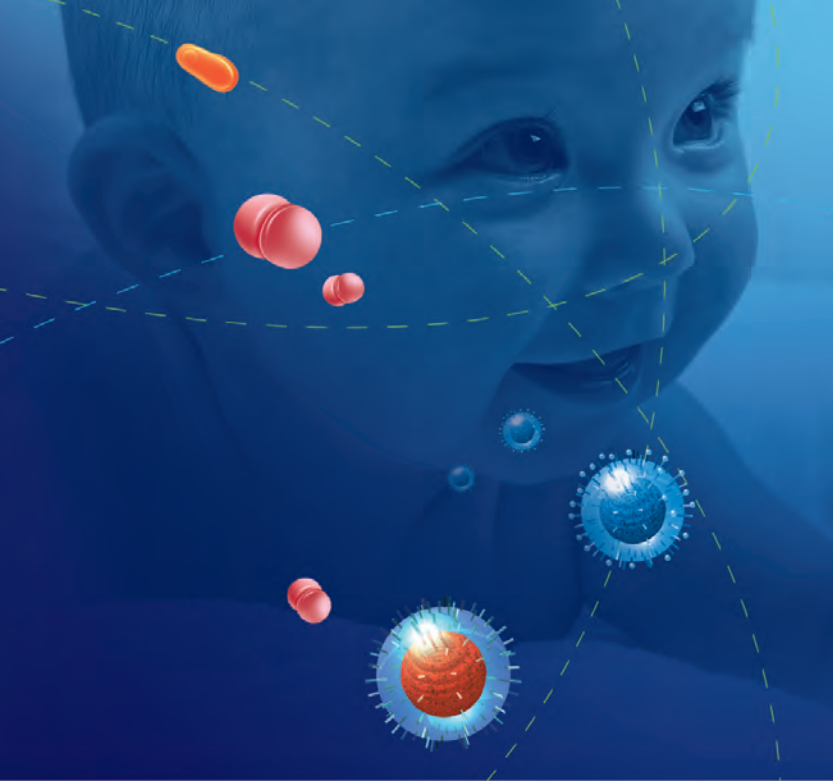
BIBLIOGRAFIA

- 1| Kato A, Schleimer RP. Beyond inflammation: airway epithelial cells are at the interface of innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2007;19(6):711-20.
- 2| Ryu JH, Kim CH, Yoon JH. Innate immune responses of the airway epithelium. *Mol Cells* 2010 Sep;30(3):173-83.
- 3| Arosa F, Cardoso E, Pacheco F. Fundamentos de Imunologia. 1ª edição. *Lidel*, 2007.
- 4| Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clin Microbiol Rev* 2011 Jan;24(1):210-29.
- 5| Holgate ST *et al*. Alergia. 2ª edição. *Mosby*, 2002.
- 6| Gon Y. Toll-like receptors and airway inflammation. *Allergol Int* 2008 Mar;57(1):33-7.
- 7| Rosado Pinto J, Morais de Almeida M. A criança asmática no mundo da alergia. 3ª edição, *Euromédice*.
- 8| von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004 Mar;113(3):373-9.
- 9| Tantilipikorn P, Auewarakul P. Airway allergy and viral infection. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:113-9.
- 10| Fishbein AB, Fuleihan RL. The hygiene hypothesis revisited: does exposure to infectious agents protect us from allergy? *Curr Opin Pediatr* 2012;24(1):98-102.
- 11| Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160(1):1-9.
- 12| Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1202-6.
- 13| Proud D. Role of rhinovirus infections in asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29(3):201-8.
- 14| Jankowska R, Szalaty H, Małolepszy J, Sypuła A, Zielińska-Jencylik J. Production of interferon by leukocytes from patients with atopic and nonatopic asthma. *Arch Immunol Ther Exp* 1988;36(5):523-6.
- 15| Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, Holgate ST, Davies DE. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005;21;201(6):937-47.
- 16| Canonica GW, Ciprandi G, Pesce GP, Buscaglia S, Paolieri F, Bagnasco M. ICAM-1 on epithelial cells in allergic subjects: a hallmark of allergic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107(1-3):99-102.



Handwritten signature

3



INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES NA CRIANÇA

Alexandra Vasconcelos, Pediatra





INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES NA CRIANÇA

Alexandra Vasconcelos, Pediatra

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias são a principal causa de doença pediátrica, sobretudo em idade pré-escolar.^{1,2}

A prática clínica é pautada pelo regresso frequente à consulta ou à urgência de algumas crianças, desde logo rotuladas pelos pais como tendo “*menos defesas*”, colecionando no seu registo clínico uma sucessão e variedade de infecções respiratórias recorrentes (IRR) altas e/ou baixas, virais e/ou bacterianas: rinofaringite(s) e outras viroses, adenoidite(s), otite(s) média aguda, amigdalite(s), sinusite(s), bronquite(s) e pneumonia(s).

É reconhecido que a maioria das crianças, à medida que crescem, têm menos infecções, não só pela capacitação e maturação do sistema imunitário, mas também pela diferenciação anatómica de certas estruturas em formas mais eficientes, como acontece, a título de exemplo, com a trompa de Eustáquio.

Os pais de uma criança com infecções respiratórias de repetição, têm a legitimidade de se interrogarem se o seu filho não terá uma doença subjacente e de perceber como minimizar as implicações socioeconómicas associadas

(custos médicos, dias de trabalho perdidos, redução salarial e até risco de demissão); é compreensível que exerçam por isso, frequentemente, pressão sobre o médico para encontrar resposta e solução rápida e eficaz para o problema.³

Para o médico, a criança com IRR representa um desafio.

O termo **infecções respiratórias recorrentes** obriga a uma reflexão sobre o que o mesmo significa para *aquela criança específica*, na tentativa de decifrar se esta pertencerá ao grupo (maioritário) de crianças saudáveis com IRR ou se, pelo contrário, as IRR são a ponta do *iceberg* de uma doença subjacente.

As questões apresentadas em seguida podem orientar o raciocínio clínico, na abordagem da criança com IRR.

Têm como principal objetivo a sistematização que nos permita diferenciar a criança com IRR saudável, da que tem indicação para investigação complementar de uma doença subjacente.

- » Quantas infecções respiratórias por ano são de esperar numa criança?
- » Qual a definição de infecções respiratórias recorrentes (IRR)?
- » O paradigma: a criança saudável sempre doente.
 - › Quais são os fatores de risco? A associação entre ambiente, hospedeiro e agente.
- » Como definir IRR na criança saudável?
- » IRR e a criança atópica, qual a relação?
- » IRR e imunodeficiência, quando suspeitar?
- » IRR na criança com doença crónica, o que saber?
- » IRR: criança saudável ou não? Quando e como investigar?
- » Qual o tratamento para a criança saudável com IRR?

QUANTAS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS POR ANO SÃO DE ESPERAR NUMA CRIANÇA?

A elevada incidência de infecções respiratórias (IR) levou à realização de vários estudos epidemiológicos, nas últimas duas décadas, na tentativa de precisar qual o número máximo “normal” de episódios anuais.

Qualquer criança poderá ter **6 infecções respiratórias agudas por ano**, predominantemente virais, podendo esta frequência ser maior até aos 3 anos de idade.¹⁻⁴ Este número é influenciado por diferentes fatores, nomeadamente: frequentar o infantário, situações socioeconómicas deficitárias, carências nutricionais, tabaco e poluição atmosférica.

Gruber *et al.* publicaram em 2008 um estudo prospetivo realizado numa *coorte* de crianças alemãs (1.314), seguidas desde o nascimento até aos 12 anos de idade, em que identificaram uma média anual de 3,7 episódios de infeção respiratória (IR) em crianças entre os 0-3 anos de idade, 2,6 episódios entre os 3-6 anos e 1,2 episódios entre os 6-12 anos. Assumindo 2 desvios-padrão acima da média, consideraram uma **frequência normal até 11 IR/ano para crianças entre os 0 e 3 anos, 8 IR/ano para as crianças entre os 3-6 anos e 4 IR/ano para as idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos.**⁵



FIG.3.1

Número de infecções respiratórias em indivíduos saudáveis (considerando 2 desvios-padrão acima da média)

Tendo em consideração as imprecisões e dificuldades que advêm deste tipo de estudos e interpretação dos dados, não há, até à presente data, um número limite preciso (*um número mágico*) nem uma definição consensualmente aceite. Os números de IR/ano escolhidos em várias fontes bibliográficas são uma orientação, e a maioria dos autores concorda que **uma criança poderá ter em média 6 infecções respiratórias por ano, sem que o mesmo represente um verdadeiro desvio do “normal”**.^{1,6,7,8,9}

QUAL A DEFINIÇÃO DE IRR?

Infecções Respiratórias Recorrentes (IRR) ou de Repetição: a maioria dos autores, para critérios de uniformização dos termos científicos, consideram **IRR se ocorrerem ≥ 6 IR/ano**. Compreende-se, como anteriormente referido, que IRR é uma definição vaga, ambígua, que fornece pouca informação, que varia consoante os autores, mas que está intrinsecamente relacionada com o número de infecções respiratórias por ano e respetiva faixa etária.¹⁰

Para compreender a criança com este problema, a avaliação das IRR exige a minuciosa análise de outros parâmetros, nomeadamente:

- » Idade de início de IRR;
- » Número de coabitantes e existência de irmãos mais velhos;
- » Frequência de infantário;
- » Exposição ao tabaco;
- » Sazonalidade das infeções (outubro a fevereiro vs. março a setembro);
- » Características de cada IR: alta vs. baixa, viral vs. bacteriana, diagnósticos (rinofaringite(s), otite(s) média aguda, amigdalite(s), sinusite(s), bronquite(s), pneumonia(s));
- » Diagnósticos diferenciais;
- » Gravidade de cada IR;
- » Duração de cada IR;
- » Resposta à terapêutica;
- » Existência de infeções de outros sistemas (gastrointestinal, pele, etc.).

Há ainda a considerar a importância dos antecedentes familiares e pessoais, história social, fatores de risco e exame objetivo.

A existência de IRR permite alertar o clínico que aquela criança precisa de uma abordagem estruturada. A ava-

liação global e conjunta de todos os parâmetros referidos poderá orientar a resposta à verdadeira questão: será esta uma criança saudável ou existirão indícios que levam a suspeitar uma patologia de base?

Outra perspectiva para as IRR, baseia-se no tipo de diagnóstico (recorrência do mesmo local anatómico), isto é: **3 episódios de otite média aguda em 6 meses para OMA recorrente; dois episódios de sinusite num ano (sinusite recorrente) ou 4 episódios de rinofaringite em 6 meses (rinofaringites recorrentes).**^{8,11}

Esta classificação cinge-se a um tipo específico de infeção e tem utilidade na orientação e terapêutica complementar pelo ORL, a título de exemplo. No entanto, não é uma classificação que abranja a problemática das IRR, atendendo a que não tem em conta a globalidade da *miscelânea* das infeções respiratórias que frequentemente acompanham crianças saudáveis com IRR.

Ainda a propósito das infeções recorrentes por local anatómico, há a salientar que as definições também variam de acordo com os autores. A **amigdalite recorrente**, dum modo geral, define-se com base na verificação de **3 episódios por ano em 3 anos consecutivos, 5 episódios por ano em 2 anos consecutivos, ou mais de 6 episódios num ano.**¹¹

As causas das recidivas são específicas e incluem:

- » A modificação do equilíbrio ecológico entre as bactérias saprófitas e as patogénicas;
- » A fibrose progressiva da amígdala que dificulta a penetração antibiótica;
- » Aparecimento de estirpes produtoras de beta-lactamas;
- » Terapêutica que não foi corretamente cumprida;
- » A constante reinfeção por indivíduos próximos que são portadores sãos.¹²

Se a amigdalite se repetir a cada 3 ou 6 semanas, há a considerar a síndrome PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite), entidade caracterizada por episódios recorrentes de febre alta, associados a adenite cervical e/ou faringite e/ou aftas orais - um dos diagnósticos diferenciais de febre recorrente e de amigdalites de repetição.

A definição de **bronquite recorrente**, abandonada nas últimas décadas, voltou a reunir maior relevância clínica na pediatria. Define-se como a sequência de episódios de inflamação brônquica e bronquiolar que alternam com períodos intercríticos assintomáticos (critério clínico). De acordo com estudos existentes, será lícito afirmar que **4 ou mais episódios de bronquite por ano diagnosticam a bronquite recorrente**.¹⁰

QUADRO 3.1

DEFINIÇÃO DE INFEÇÃO RECORRENTE POR LOCAL ANATÓMICO E RELAÇÃO COM OS SINAIS DE ALARME DE IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA

DEFINIÇÃO DE INFEÇÃO RECORRENTE*	SINAL DE ALARME DE IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA**
<p>Otite média aguda recorrente</p>	<p>3 OMA/6 meses ou 4 OMA/ano</p> <p style="text-align: right;">>4 OMA/ano</p>
<p>Amigdalite recorrente</p>	<p>3 amigdalites/ano – durante 3 anos consecutivos ou 5 amigdalites/ano – durante 2 anos consecutivos ou >6 amigdalites/ano</p> <p style="text-align: right;">-</p>

QUADRO 3.1
DEFINIÇÃO DE INFEÇÃO RECORRENTE POR LOCAL ANATÓMICO
E RELAÇÃO COM OS SINAIS DE ALARME DE IMUNODEFICIÊNCIA
PRIMÁRIA (CONT.)

DEFINIÇÃO DE INFEÇÃO RECORRENTE*	SINAL DE ALARME DE IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA**
Rinofaringite recorrente	4 rinofaringites/6 meses ou 6 episódios com febre/ano (crianças com idade >3 anos de idade)
Rinossinusite recorrente	3 episódios de sinusite, separados por >10 dias sem sintomas em 6 meses ou ≥4 sinusites/ano
Bronquite recorrente	≥4 bronquites/ano
Pneumonia recorrente	2 episódios de pneumonia em 1 ano ou 3 episódios em qualquer período de tempo (com resolução clínica e radiológica entre episódios)

* Adaptado de R. Cohen *et al.* *Archives de pédiatrie* 12 (2005) 183-19

** Adaptado de *The warning signs of primary immunodeficiency - The Jeffrey Model Foundation* 2007

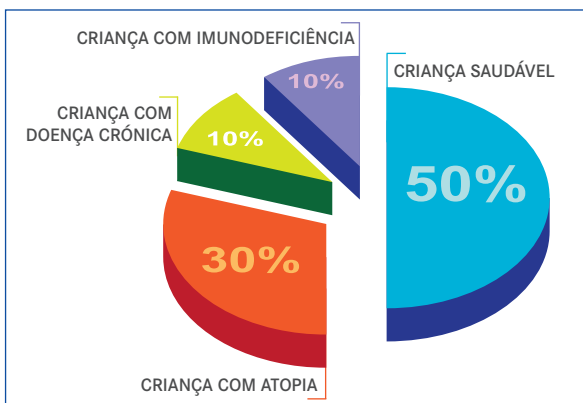
Em termos didáticos e para facilitar a abordagem, Nudelman *et al.* propuseram diferenciar as crianças com IRR em quatro grupos, apresentando uma percentagem aproximada para cada categoria:¹³

- » CRIANÇAS SAUDÁVEIS (50%);
- » CRIANÇAS ATÓPICAS (30%);
- » CRIANÇAS COM IMUNODEFICIÊNCIA (10%);
- » CRIANÇAS COM DOENÇA CRÓNICA (CERCA DE 10%).

Esta classificação tem em consideração as principais causas de infeções recorrentes:

- » Exposição a outras crianças – epidemiologia;
- » Alterações do sistema imunitário
 - › sistema imunitário hipersensível – alergia
 - › sistema imunitário deprimido – imunodeficiência;
- » Anomalias estruturais, anatómicas ou genéticas e outras doenças crónicas.

GRÁFICO 3.1
DIFERENCIAÇÃO DAS IRR EM GRUPOS ETIOLÓGICOS



Geralmente, a história clínica e o exame objetivo fornecem elementos suficientes para classificar a criança com IRR numa destas 4 categorias. Agrupar os doentes desta forma apresenta inconvenientes, na medida em que compartimenta doenças que frequentemente têm alguns aspetos comuns. Por exemplo, uma criança com deficiência seletiva de IgA pode ter concomitantemente atopia respiratória. Contudo, esta classificação tem vantagens não só por facilitar o estudo, mas também para facilitar o tratamento e a vigilância.

O PARADIGMA: A CRIANÇA SAUDÁVEL SEMPRE DOENTE

- QUAIS SÃO OS FATORES DE RISCO?

ASSOCIAÇÃO ENTRE AMBIENTE,
HOSPEDEIRO E AGENTE

É inegável a marcada discrepância do número de infeções respiratórias entre crianças, umas apresentando 1-2 infeções respiratórias por ano, enquanto outras apresentam 10-11 episódios por ano (Figura 3.3).

A generalidade das infeções respiratórias agudas, contabilizando os dias de febre, odinofagia, rinorreia e tosse, têm uma duração média de sintomas entre 7 e 14 dias.¹⁴

Se contabilizarmos uma média de 6 infeções anuais, podemos contar com um mínimo de 72 dias de doença (uma infeção a cada dois meses), pelo que é fácil perceber por que é que do ponto de vista dos pais, a sua **criança está sempre doente.**

Admitindo que aproximadamente 50% das crianças com IRR são saudáveis, torna-se essencial reconhecer quais os fatores de risco que condicionam essa maior vulnerabilidade. A idade é um fator importante. É habitual a diminuição progressiva da frequência das infeções respiratórias com o avançar da idade, refle-

tindo o desenvolvimento da imunidade. Por razões desconhecidas, as infecções das vias respiratórias inferiores são mais frequentes nos rapazes. Os fatores de risco a seguir enunciados (Figura 3.2) são os principais responsáveis pelas IRR na criança saudável mas podem, de igual forma, agravar a frequência das IRR nas crianças atópicas, com imunodeficiência ou doença crônica.

Associação entre Ambiente, Hospedeiro e Agente

A falta de aleitamento materno, a frequência de infan-tário, o número de coabitantes, a exposição passiva ao tabaco e a habitação precária, são importantes fatores de risco para a ocorrência de patologia das vias aéreas, contribuindo, em diferentes graus, para a incidência das IRR.^{4,6,8,9}

Atualmente, a qualidade do ar dos diferentes espaços físicos é alvo de avaliação de risco. A crescente aquisição de recursos de climatização do ambiente (ar condicionado, aquecedores) que, quando associados a má manutenção e deficitária monitorização dos filtros, potencializam a recirculação de partículas virais, bacterianas e fúngicas e poderão condicionar IRR.¹⁵

Por outro lado, a presença de animais domésticos (cão e gato), durante o primeiro ano de vida da criança, segundo estudo recentemente publicado, associa-se a menor frequência de infecções respiratórias. O contacto com o cão revelou menor incidência de OMA e menor número de ciclos de antibioterapia.¹⁶

FATORES DE RISCO



Não aleitamento materno



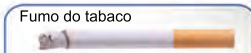
Frequentar infantário



Irmãos mais velhos



Baixo nível socioeconómico



Fumo do tabaco

FIG.3.2

Fatores de risco para as infeções respiratórias recorrentes (IRR) nas crianças

- › Idade;
- › Não aleitamento materno;
- › Frequentar o infantário;
- › Exposição ao fumo do tabaco;
- › Irmãos mais velhos e vários coabitantes;
- › Baixo nível socioeconómico (precariedade habitacional);
- › Ar condicionado (má manutenção dos filtros).

Nos lactentes com OMA recorrente, foi identificado, como fator de risco, o dar biberão à criança deitada, pelo que nunca é demais reforçar a correta posição do lactente durante a alimentação.¹⁷

Em seguida, destacam-se os dois principais fatores de risco associados à IRR na criança.

INFANTÁRIOS OU “INFECTÁRIOS”

A história social da criança é de extrema importância na avaliação da IRR:

- › Fica em casa ao cuidado de familiares/empregada?
- › Está numa ama juntamente com mais 4-6 crianças?
- › Frequenta um infantário?

No infantário, a criança convive diariamente com dezenas de outras, vivenciando experiências epidemiológicas/imunológicas muito diferentes. O infantário é o principal predisponente para a recorrência de infecções respiratórias agudas e está também associado a infecções de outros sistemas, nomeadamente gastrointestinal, infecções exantemáticas da infância, etc.^{3,6,9,18}

A transmissão do microrganismo, uma vez introduzido no infantário, depende da associação de vários fatores, designadamente:^{6,9,14,18,19,20}

- » Características do próprio vírus/bactéria: modo de transmissão, número de microrganismos necessários para que ocorra infeção, sobrevivência no meio ambiente, especificidades da colonização da naso e orofaringe, existindo uma variabilidade marcada de diferentes vírus e bactérias nestes locais;
- » Características das crianças que frequentam o infantário: idade, sexo, higiene pessoal (usa fraldas, manipula a área anogenital, compartilha secreções respiratórias, leva objetos à boca), estado imunológico (imaturo e diminuição do fornecimento do leite materno com suas particularidades protetoras), presença de irmãos em casa, nível educacional dos pais e condição socioeconómica da família, idade de inscrição e tempo de permanência na instituição;
- » A estrutura e as características do infantário são tidas como um importante fator de influência: número total de crianças, tamanho das classes, número de funcionários por criança, hábitos higiénicos no manuseamento das crianças e do cuidado ambiental, área

total e ventilação das salas e idade/conservação do espaço físico. Incidem sobre as mesmas, as medidas de prevenção para a criança com IRR, recomendando-se uma mudança ou escolha atenta dos infantários.

Aglomerados de crianças tornam-se, então, fáceis focos de multiplicação de casos de doenças transmissíveis e de disseminação das mesmas.^{18,21}

Compreende-se facilmente a relação de risco para IRR na criança que frequenta o infantário.

Foi identificado que 70% das crianças saudáveis com IRR frequentava o infantário e que a maioria (75%) iniciou sintomatologia logo durante o primeiro ano de frequência.⁴ Por outro lado, não se deve menosprezar as vantagens, a longo prazo, associadas ao contacto com o infantário nos primeiros 3 anos de vida, isto é: se por um lado existe esta elevada incidência de infeções respiratórias superiores na idade pré-escolar, estas associam-se a um ganho considerável em mecanismos de defesa imunitária e produção de anticorpos específicos. A longo prazo, após os 7-11 anos de idade, estas crianças têm menor taxa de infeções respiratórias quando comparadas com as crianças que não frequentaram infantários.³



FIG.3.3

Número de infecções respiratórias em crianças saudáveis - contexto epidemiológico

EXPOSIÇÃO PASSIVA AO FUMO DO TABACO

Nas últimas décadas, surgiram estudos que vieram reforçar o papel nocivo da exposição da criança ao fumo do tabaco, quer em ambiente intrauterino, quer no período pós-parto. Está provada a diminuição da função pulmonar, maior risco de sensibilização alérgica e de infecções respiratórias associadas à exposição passiva ao fumo do tabaco.⁴

Ao identificar que a criança com IRR tem pais fumadores ou coabitantes com hábitos tabágicos, há que avaliar o grau do risco a que a mesma está exposta.

Esta exposição tem também que ser analisada sob diferentes prismas:

- » Proximidade física entre fumador-criança;
- » Número de cigarros/tempo de exposição.

Está documentado que a proximidade do fumador aumenta a dose de nicotina urinária no lactente, o que sublinha a importância de garantir à criança um ambiente livre de tabaco. Blizzard *et al.*, em 2003, apresentaram um outro estudo prospetivo realizado numa *coorte* de 4.486 crianças, em que analisaram a associação da exposição ao fumo do tabaco e risco de infeção respiratória.²²

Os filhos de mães fumadoras, quando comparados com os de mães não-fumadoras, apresentaram, no primeiro ano de vida, um risco superior de internamento por infeção respiratória de acordo com o seguinte:²²

- » Risco superior a 56%, se mãe fumava no mesmo espaço físico;
- » Risco superior a 73%, se mãe fumava com o lactente ao colo;
- » Risco de 95%, se mãe fumava enquanto amamentava.

Há também uma clara associação entre a exposição ao fumo do tabaco e infeções respiratórias específicas, nomeadamente a otite média aguda e a pneumonia.²³

Outros estudos demonstraram que crianças expostas ao tabaco eram frequentes portadoras de bactérias patogénicas, equacionando-se uma maior aderência destas ao epitélio ciliar respiratório.²³ As crianças expostas ao tabaco têm elevadas taxas de colonização da orofaringe por *S. pneumoniae*, comparativamente com as não expostas.^{23,24} Consequentemente, este aumento da colonização da orofaringe pode estar associado a uma maior facilidade de propagação bacteriana com infeção subsequente das vias aéreas inferiores, principalmente, se coexistir uma infeção viral respiratória precedente.

É pois fundamental assegurar um ambiente livre de fumo de tabaco a todas as crianças.

Os Agentes

As infeções respiratórias agudas resultam da multiplicação ativa dos agentes microbiológicos no aparelho respiratório em face de condições favoráveis do hospedeiro.

De etiologia viral ou bacteriana, os fatores predisponentes associam-se a fatores anatómicos, alterações imunitárias, colonização da naso e orofaringe, e a propagação destas infeções é favorecida pela continuidade dos epitélios de um sistema respiratório unido e contínuo entre vias aéreas superiores e inferiores (conceito de “united



FIG.3.4 Microbiologia das infeções respiratórias

airways”).¹⁹ As infecções respiratórias altas e baixas são na maioria dos casos (>60%) de origem vírica.³ São frequentemente benignas e caracterizadas, muitas vezes, por manifestações clínicas comuns (rinorreia, obstrução nasal, odinofagia, febrícula ou febre e tosse, etc.).

As Víroses

As infecções respiratórias agudas pediátricas são causadas por uma multiplicidade de vírus.^{1,3,4,25,26,27} Cerca de 50% das rinfaringites ou constipação da criança é causada pelo rinovírus, que inclui uma diversidade de mais de 100 serotipos diferentes.²⁵ Na idade pré-escolar existem outros vírus a serem considerados, nomeadamente: o vírus sincicial respiratório (VSR), influenza, parainfluenza e o adenovírus. A sintomatologia pode ser também causada por enterovírus, coronavírus e o metapneumovírus humano.

QUADRO 3.2

VÍRUS: RESPOSTA IMUNITÁRIA E CLÍNICA

VÍRUS	RESPOSTA IMUNITÁRIA	CLÍNICA
VSR	Não produz resposta imunitária subsequente	Idêntica entre os diferentes vírus: › rinfaringite › bronquiolite › pneumonia
Rinovírus	Resposta imunitária prolongada só ao serotipo específico	
Influenza A e B	Produz resposta imunitária prolongada só ao serotipo específico	
Parainfluenza 1, 2 e 3	Não produz resposta imunitária subsequente	
Adenovírus (Serotipos 3, 7 e 21 causam doença mais grave)	Produz resposta imunitária prolongada só ao serotipo específico	
Meta-pneumovírus humano	Não produz resposta imunitária subsequente	

Os vírus são facilmente transmitidos através de 3 mecanismos:

- » Contacto pelas mãos: autoinoculação na conjuntiva ou na mucosa nasal após contacto com pessoas ou objeto contaminado com o vírus;
- » Inalação de pequenas partículas por gotículas aerossolizadas pelo impulso tussígeno do transmissor;
- » Deposição de partículas de maiores dimensões expelidas durante o episódio tussígeno ou esternutatório e que se depositam na mucosa nasal ou conjuntival (requer contacto próximo com a pessoa infetada).

Alguns vírus, como o rinovírus, a título de exemplo, só precisa de 10 segundos de contacto (mão-a-mão) para infetar outra criança.²⁸

A recorrência das infeções virais está predominantemente associada a uma resposta imunitária a um serotipo que não fornece imunidade à reinfeção com outro serotipo para um mesmo vírus. A diversidade de vírus e serotipos faz com que se estime que só após os primeiros 10 a 12 anos de vida, a criança tenha adquirido um arsenal imunitário realmente protetor.²⁹

A existência de infeções mistas e a complicação da infeção bacteriana secundária têm também que ser tidas em consideração.

As infeções bacterianas incluem frequentemente a otite média aguda, sinusite e pneumonia. Estima-se que 30% das rinofaringites, em idade pré-escolar, possam ser complicadas por otite média aguda, sendo este risco maior para as crianças com idade compreendida entre os 6 e os 11 meses de idade.²⁹ A sinusite ocorre em 5% a 10% das crianças com rinofaringite e pode ser considerada quando não existe melhoria sintomática após 10 dias de doença, embora os critérios de diagnóstico e indicação/benefício de antibioterapia ainda sejam discutíveis e controversos.²⁹ Outras complicações potenciais são a conjuntivite, a otomastoidite e a meningite séptica.

Antes de assumir uma infecção alta viral como recorrente, há que ter em conta os diferentes diagnósticos diferenciais, nomeadamente: corpo estranho nasal, rinite alérgica, sinusite bacteriana e anomalia estrutural nasal ou sinusal.

As Bactérias

O estabelecimento da flora normal da faringe inicia-se logo após o nascimento, sendo a mesma colonizada por lactobacilos e estreptococos anaeróbios. Aos 6 meses de idade já se encontram actinomicetas, fusobactérias e bacteroides. As fusobactérias atingem o auge com a dentição e ao ano de idade, com uma relação da flora saprófita aeróbia e anaeróbia de 1/10.¹² O *Streptococcus* do grupo A é um habitante normal da nasofaringe em 15-20% das crianças. Colheitas feitas em crianças assintomáticas demonstraram que, para além da flora saprófita, pode existir *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A, *Moraxella catarrhalis* e *Staphylococcus aureus*.^{10,30,31}

Contudo, estas mesmas bactérias estão na origem de várias infeções na criança, a título de exemplo:

- » A tríade da OMA constituída pelo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*;
- » Amigdalite bacteriana causada pelo *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A;
- » *S. pneumoniae* na causa de otite, pneumonia, meningite e sépsis na criança.

A colonização é a primeira etapa da infecção e é a que proporciona a transmissão horizontal da bactéria à comunidade.³¹

A nasofaringe da criança pré-escolar apresenta as seguintes características associadas a maior vulnerabilidade à infecção bacteriana:

- » Resposta imunológica imatura;
- » Diversidade no contacto e troca de micróbios (chupetas, infantários, etc.) e fatores do hospedeiro (idade, sexo, raça, aleitamento materno, exposição ao fumo do tabaco);
- » Elevada predisposição às infeções respiratórias virais (condicionando taxas mais elevadas de colonização bacteriana).^{24,30}

Assim, a nasofaringe da criança é um reservatório de espécies bacterianas específicas que exercem interações complexas, com relações de co-colonização e que evoluem, ao longo do tempo, em termos de infecciosidade e resistência aos antimicrobianos. A composição deste nicho é influenciada por outros fatores, nomeadamente ambientais, genéticos e socioeconómicos, mas é o uso de antibióticos e a vacinação prévia com a vacina conjugada pneumocócica que exercem marcada pressão seletiva e que influenciam o tipo de reservatório da nasofaringe.

Recentes dados sobre a presença de biofilmes e a relação que exercem com as IRR, têm sido alvo de estudo e, no futuro, poderão trazer estratégias adicionais para a prevenção das IRR. Os biofilmes são ecossistemas microbiológicos complexos embebidos numa matriz orgânica que se encontram aderentes aos epitélios.³¹ Esta estrutura permite uma proteção às bactérias, debaixo do qual continuam a crescer, tornando-se mais resistentes à ação de agentes antimicrobianos.^{31,32}

Fica ainda por esclarecer o conceito de “colonização assintomática”, atualmente reequacionando a necessidade de interpretar o papel da co-colonização entre *S. pneumoniae*, *H. influenzae* não-tipáveis e *S. aureus* e as IRR.³²

Fungos

Na criança saudável, infeções fúngicas recorrentes do sistema ORL e respiratório são pouco frequentes,

exceto por *Candida albicans* localizada na cavidade oral, muitas vezes associada a pós-antibioterapia ou na otite média externa, favorecida por outros fatores, como, por exemplo, a frequência de uma piscina. A presença de infecção fúngica recorrente, nomeadamente candidíase mucocutânea persistente acima de 1 ano de idade, a pneumonia a *Pneumocystis jirovecii* ou a *Aspergillus fumigatus* são fortes indícios de imunodepressão, sinalizando imunodeficiência (1ª ou 2ª).¹²

IRR NA CRIANÇA SEM PATOLOGIA DE BASE, COMO DEFINIR?

Cerca de 50% das IRR pediátricas ocorre em crianças saudáveis sem qualquer patologia de base.

De sublinhar que as IRR têm maior predomínio no segundo ano de vida. Geralmente, são infecções virais do aparelho respiratório superior e só em 10-30% dos casos é envolvido o aparelho respiratório inferior.^{6-9,33}

A primeira classificação de **IRR na criança saudável**, surgiu em 1970 pela Sociedade Italiana de Pediatria, sendo esta a que reúne atualmente maior consenso:⁴

IRR NA CRIANÇA SAUDÁVEL

Ausência de doença subjacente que possa justificar a recorrência das infecções respiratórias (imunodeficiência primária ou secundária, fibrose quística, malformações das vias aéreas, síndrome dos cílios imóveis) e a **presença de, no mínimo, uma das seguintes condições:**

- » **SEIS OU MAIS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS POR ANO (≥6 IR/ANO);**
- » **UMA OU MAIS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS MENSIS (≥1 IR/MÊS) ENTRE OUTUBRO E FEVEREIRO;**
- » **TRÊS OU MAIS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS POR ANO (≥3 IR BAIXA/ANO) LOCALIZADAS NAS VIAS RESPIRATÓRIAS BAIXAS.**

Para além do número de IR/ano deverá ser considerada a faixa etária da criança, atendendo a que **não é motivo de preocupação** se uma criança apresentar:

- › até aos 3 anos: 6-11 IR/ano;
- › até aos 6 anos: 6 IR/ano;
- › após os 6 anos: 4 IR/ano;

desde que **não exista qualquer sinal de alarme ou indicador de doença crónica**.

De forma geral, as crianças não apresentam infeções graves. As IRR associam-se ao aumento da exposição, nos primeiros anos de vida, a agentes infecciosos presentes no meio ambiente, especialmente durante o outono e o inverno.

QUADRO 3.3 CARACTERÍSTICAS DAS IRR NA CRIANÇA SAUDÁVEL

- › Infeções benignas, boa evolução
- › Predomínio de infeções virais das vias aéreas superiores
- › Recuperação completa
- › Ausência de infeções graves noutras locais (infeções cutâneas, gastrintestinais ou outras)
- › Desenvolvimento estatoponderal e psicomotor sem alterações
- › Exame objetivo normal
- › Avaliação laboratorial, quando realizada, sem alterações
- › Resposta rápida ao tratamento adequado

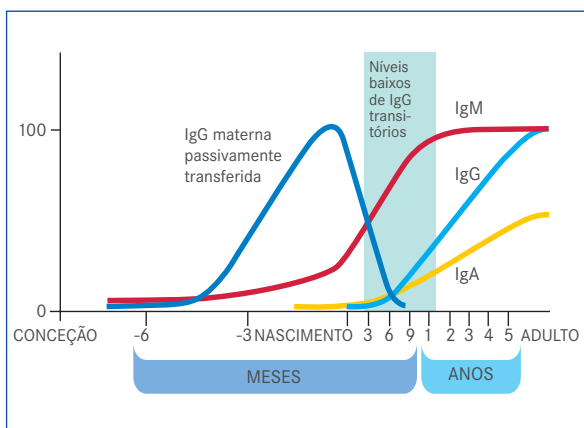
As crianças saudáveis com IRR podem apresentar alterações transitórias do seu sistema imunitário.⁴ Até cerca dos 6 meses, a criança está protegida por anticorpos maternos adquiridos por via transplacentar, mas a partir dessa idade a proteção passiva começa a desaparecer.³⁴ Se este fenómeno coincidir com a fase em que

entra para o infantário, no inverno a possibilidade de ter IRR é grande.

Em certas crianças foi possível identificar alterações *minor* e parciais do sistema imunitário que vêm reforçar a teoria de uma depressão imunitária transitória secundária a um estágio pós-infeccioso.⁴ A redução transitória do número de linfócitos T CD4+, citocinas, quimiotaxia dos neutrófilos, defeito parcial das IgA ou alteração das subclasses das IgG são exemplos de alterações identificadas na criança saudável com IRR.⁴

As modificações imunitárias referidas são resultantes dos mecanismos fisiopatológicos virais e não de uma deficiência imunitária da criança saudável. Várias infecções virais têm a capacidade de influenciar as respostas imunitárias, alterando a resposta das citocinas ou a capacidade fagocítica dos macrófagos. Desta forma, é possível antever que uma depressão imunitária *virus-induzida* mais acentuada em certas crianças condiciona-as a uma maior recorrência de infecções respiratórias.⁴

GRÁFICO 3.2
TÍTULOS DE ANTICORPOS DE ACORDO COM A IDADE



IRR E A CRIANÇA COM ATOPIA, QUAL A RELAÇÃO?

A **alergia** não é mais do que uma reação exagerada do sistema imunitário contra determinados alergénios, enquanto que a **atopia** é uma tendência pessoal e/ou familiar para a produção de IgE em resposta a exposição alérgica.

Em termos epidemiológicos, alguns dos fatores de risco associados às IRR na criança saudável parecem ter um efeito protetor relativamente ao desenvolvimento de algumas doenças alérgicas, especificamente:¹⁵

- » Ter dois ou mais irmãos mais velhos coabitantes;
- » Frequentar o infantário logo durante o 1º ano de vida;
- » Ter um agregado familiar com baixo nível socioeconómico.

É importante reconhecer a relação entre atopia e infeções respiratórias recorrentes^{11,35} (ver capítulo 2). As infeções, particularmente as virais, são uma das causas mais frequentes de exacerbações da doença alérgica respiratória: asma e/ou rinite e/ou sinusite. Paradoxalmente, o inverso é igualmente verdade: as modificações locais dos órgãos-alvo afetados pela inflamação alérgica, propiciam o aparecimento de infeções e desencadeiam IR com evoluções mais arrastadas e graves, comparativamente com o que acontece na criança não atópica.¹⁹

Os estudos indicam que 30% das IRR ocorre em **crianças com doença alérgica**.

O diagnóstico da doença alérgica baseia-se essencialmente na história clínica e no conhecimento dos antecedentes familiares e pessoais, nomeadamente:

- › A existência de eczema atópico ou de alergia alimentar nos primeiros anos;
- › Manifestação de rinite e/ou asma posteriormente.

É importante questionar o caráter crônico e recidivante dos sintomas e sinais, que se devem enquadrar nas constelações sintomáticas alérgicas, dando atenção a um movimento repetitivo da criança a coçar o nariz ou os olhos, traduzindo um prurido crônico nasal/ocular.

Nas crianças com **IRR com doença alérgica**, muitas vezes, a principal queixa dos pais é a de que *estão sempre a tossir*. A tosse é muito frequente, por vezes é noturna ou surge com a atividade física.

O crescimento estatoponderal destas crianças é normal. No exame objetivo é característico verificar-se obstrução nasal com rinorreia, prega nasal transversal e eczema.

Por outro lado, os lactentes com sibilância e pneumonias recorrentes bem documentadas, colocam alguns problemas diagnósticos, sobretudo quando respondem mal à terapêutica com broncodilatadores e anti-inflamatórios. Nestes casos, será necessário excluir alguns diagnósticos, nomeadamente: fibrose quística, aspiração de corpo estranho, refluxo gastroesofágico, bronquiolite obliterante, bronquite bacteriana, anomalias congénitas do aparelho respiratório ou imunodeficiência.

QUADRO 3.4

CARACTERÍSTICAS DAS IRR NA CRIANÇA ATÓPICA

- › História familiar positiva para atopia
- › Antecedentes pessoais de alergia (alergia alimentar, eczema atópico, rinite e/ou conjuntivite alérgica e asma)
- › Clínica semelhante à infecciosa, mas com ausência de febre, por exemplo: obstrução nasal e/ou rinorreia prolongada em contexto de rinite alérgica
- › Tosse frequente, principalmente tosse noturna
- › Predomínio das infeções virais, benignas, com evolução sintomática mais arrastada

QUADRO 3.4**CARACTERÍSTICAS DAS IRR NA CRIANÇA ATÓPICA (CONT.)**

- › Maior incidência de IRR tipo rinofaringites, otites e sinusites (devido à inflamação crônica nessas mucosas)
- › Sibilância frequente após infecções virais (sibilância recorrente transitória do lactente desencadeada por vírus)
- › Exame objetivo: sinais de atopia (xerose cutânea, palidez mucosa nasal, hipertrofia dos cornetos, prega nasal transversal)
- › Boa resposta à terapêutica com broncodilatadores

É fundamental identificar as crianças com doença alérgica, sobretudo porque a correta instituição terapêutica traduz-se num marcado benefício clínico, uma autêntica “cura” para as IRR.

Recomenda-se a referência ao Imunoalergologista para avaliação conjunta e realização de testes de sensibilidade cutânea, mesmo no pequeno lactente. O tratamento inclui as referidas medidas farmacológicas adequadas (anti-inflamatórias e antissintomáticas), as medidas de evicção alérgica, a imunoterapia específica e a utilização de lisados bacterianos.³⁵

IRR E A CRIANÇA COM IMUNODÉFICIÊNCIA, QUANDO SUSPEITAR?

A imunodeficiência é o resultado de anomalias quantitativas e/ou qualitativas do sistema imunitário; um aumento da incidência de infecções é a sua principal característica.

A imunodeficiência é identificada em cerca de 10% das crianças com IRR. A maioria dos autores refere que destes, 2-3% se deve a uma imunodeficiência primária (IDP) e que os restantes 7-8% corresponde a uma imunodeficiência secundária (VIH, doenças hematológicas malignas, imunossupressão, etc.).¹³

Em relação à imunodeficiência secundária, existem diversas causas a considerar (Quadro 3.5). Merece particular atenção a criança imigrante, especialmente de países como Guiné, Angola e Moçambique, em que a incidência do VIH é alta.

QUADRO 3.5
CAUSAS DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA OU SECUNDÁRIA

INFEÇÕES	NEOPLASIAS	METABÓLICAS	AUTOIMUNIDADE	FÁRMACOS
<ul style="list-style-type: none"> › VIH › Sarampo › Herpes › CMV 	<ul style="list-style-type: none"> › Leucemias › Linfomas › Tumores sólidos 	<ul style="list-style-type: none"> › Diabetes <i>mellitus</i> › Insuficiência renal crónica › Síndrome nefrótica › Má nutrição 	<ul style="list-style-type: none"> › Lúpus eritematoso sistémico › Artrite reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> › Corticoterapia › Quimioterapia › Imunosupressores

Imunodeficiências Primárias (IDP)

A primeira etapa para o diagnóstico das IDP é o reconhecimento de que, embora sejam consideradas pouco frequentes (1:500-1:500000), representam uma realidade a ser equacionada.³⁶

No ano de 2002, o registo português de imunodeficiências primárias (REPORID), identificou a deficiência de IgA como a alteração mais frequente, seguida da imunodeficiência comum variável, da agamaglobulinemia e da deficiência de subclasses IgG.³⁷

Desde o relato da primeira IDP por Bruton, em 1952 (agamaglobulinemia ligada ao cromossoma X ou aga-

maglobulinemia congênita), muitas outras foram identificadas e atualmente a Organização Mundial de Saúde reconhece mais de 70 tipos de IDP.³⁶

A IDP apresenta um espectro clínico amplo e heterogêneo. O início das manifestações surge predominantemente na infância, embora algumas possam iniciar-se após a segunda ou terceira décadas de vida, como acontece na imunodeficiência comum variável (IDCV).^{36,38}

Enquanto algumas têm gravidade ligeira e excelente prognóstico sem intervenção terapêutica (ex. deficiência seletiva de IgA e hipogamaglobulinemia transitória da infância), outras, quando não detetadas e medicadas atempadamente, apresentam risco de infecções graves, comorbilidades e morte (ex. imunodeficiência severa combinada – SCID). É, deste modo, importante que os clínicos equacionem e reconheçam uma IDP quando estão perante uma criança com infecções recorrentes.

O diagnóstico das IDP e referenciação para centros diferenciados têm sido tardios. Para a maioria dos médicos, a área da imunodeficiência é encarada como complexa. Para ultrapassar estes obstáculos, a Sociedade Europeia de Imunodeficiências Primárias (ESID) tem disponível, para clínicos não-imunologistas, orientações simples e centradas na apresentação clínica, que permitem uma rápida deteção e adequada investigação.³⁶

As imunodeficiências primárias são um grupo de doenças geneticamente heterogêneas que afetam diferentes componentes da imunidade inata e adaptativa, como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, proteínas do sistema complemento, células *Natural Killer* e linfócitos B e T. As IDP podem ser agrupadas, com intuito didático, de acordo com a frequência e alteração da resposta imunológica.^{39,40}

- » 50-70% são imunodeficiências humorais ou de anticorpos (linfócitos B);
- » 20-30% são imunodeficiências celulares (linfócitos T);

- » 10-15% são imunodeficiências combinadas, envolvendo a alteração tanto da imunidade humoral como celular (linfócitos B e T);
- » 15-20% são defeitos dos fagócitos;
- » 2-5% são do tipo deficiência do sistema do complemento.

O tipo de patógeno pode sugerir a natureza do distúrbio imunológico. Por exemplo, as bactérias capsuladas extracelulares, que originam infecções ORL e respiratórias, desencadeiam a ação conjunta de anticorpo específico e complemento para a opsonização e posterior eliminação por fagocitose.³⁶ Fungos e bactérias presentes na pele e na superfície das mucosas são regulados pelos mecanismos de fagocitose locais. Citocinas e substâncias citotóxicas secretadas pelos linfócitos T ativados, são necessários para a interação com os macrófagos funcionais com a finalidade de eliminar os patógenos intracelulares e de crescimento lento.

Desta forma, compreende-se que alterações imunitárias específicas desencadeiam padrões particulares de infecções. A análise integrada das variáveis (idade de início, tipo de patógeno, localização das infecções, etc.) podem sugerir a natureza do distúrbio imunológico (Quadro 3.6).

Não é necessário conhecer os mecanismos imunológicos e suas deficiências para diagnosticar uma IDP.³⁶ Para responder à questão se existe uma imunodeficiência primária na origem das IRR numa criança, é importante começar por identificar os **sinais de alarme de IDP**, designadamente:^{28,36,38,39,40}

HISTÓRIA FAMILIAR

- › História familiar de IDP ou de morte precoce (<30 anos) inexplicada;
- › Consanguinidade;
- › Algumas IDP devem-se a mutações *de novo*, pelo que não há história familiar.

IDP E INFEÇÕES

- › Infecções bacterianas recorrentes (6 ou mais por ano);
- › Duas ou mais sinusites graves durante um ano;
- › Duas ou mais pneumonias por ano;
- › Quatro ou mais otites durante um ano;
- › Duas ou mais infecções graves - sépsis ou meningite em toda a vida;
- › Necessidade de antibioterapia endovenosa para o tratamento de infecções;
- › Necessidade de, pelo menos, 2 meses de antibiótico com resposta ineficaz;
- › Abscessos recorrentes cutâneos ou de órgãos profundos;
- › Candidíase bucal ou cutânea recorrente ou persistente;
- › Molusco contagioso generalizado ou verrugas graves e recorrentes;
- › Complicação após vacinação (vacina viva, ex: rotavírus, varicela e BCG);
- › Diarreia recorrente ou crónica.

IDP E OUTRAS MANIFESTAÇÕES

- › Má progressão estatoponderal ou restrição de crescimento;
- › Ausência de tecido linfóide (aplasia ou hipoplasia do timo, ausência de amígdalas, ausência de gânglios linfáticos);
- › Atraso no aparecimento da dentição primária e/ou anomalias da configuração;
- › Feridas com difícil cicatrização;
- › Lesões cutâneas extensas;
- › Granulomas;
- › Fenotipos típicos de imunodeficiências primárias sindrômicas (ex. telangiectasias, dismorfia);
- › Linfopenia persistente (<1.500 células/uL em crianças >5 anos e <2.500 células/uL em crianças <5 anos);
- › Bronquiectasias.

As manifestações mais típicas são as infecções de repetição. São predominantes as provocadas por microrganismos específicos ou de baixa virulência. Há variabilidade da gravidade das infecções, mas, na maioria das vezes, os quadros infecciosos apresentam evolução grave e prolongada, resposta inadequada à antibioterapia, elevados riscos de complicações e internamentos.⁴⁰

QUADRO 3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS POR TIPO DE IDP

IDP	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
IDP humoral (anticorpos) (50-70%)	<ul style="list-style-type: none"> › Clínica a partir dos 6 meses de vida › IRR › Infecções sinopulmonares por bactérias extracelulares capsuladas › Infecções gastrintestinais por enterovírus e <i>Giardia lamblia</i>
IDP celular (linf. T) (20-30%) ou combinada (linf. B e T) (10-15%)	<ul style="list-style-type: none"> › Início das queixas nos primeiros meses de vida › Infecções graves a agentes comuns ou oportunistas (patógenos de replicação intracelular, como vírus, fungos, micobactérias e salmonelas) › Má progressão estatoponderal › Quadros de diarreia arrastada
IDP dos fagócitos (15-20%)	<ul style="list-style-type: none"> › Gengivites › Abscessos cutâneos e de órgão profundo › IRR, pneumonias por <i>Staphylococcus</i> spp e fungos › Infecções do SNC e do sistema reticuloendotelial › Queda tardia do cordão umbilical
IDP do complemento (2-5%)	<ul style="list-style-type: none"> › Doença autoimune › Infecção a <i>Neisseria meningitidis</i> ou <i>Neisseria gonorrhoeae</i>

IRR E IMUNODEFICIÊNCIA PRIMÁRIA

Perante uma criança com IRR, a primeira suspeita de IDP recai sobre as do tipo humoral, atendendo que a

resposta imunológica mediada por anticorpos é o principal mecanismo de defesa contra as infecções respiratórias.⁴⁰

Em seguida, referimos as principais características das crianças com IRR que têm como doença de base uma IDP:³⁶

- » Tipo de IDP: deficiência seletiva de anticorpos (ex. déficit de IgA), deficiência do complemento, imunodeficiência comum variável, defeitos na fagocitose (neutropenia) mais raramente;
- » Microrganismos encontrados: predomínio das bactérias capsuladas extracelulares como o *H. influenzae* não-típavel e *S. pneumoniae*; por vezes: *S. aureus*, Meningococos, *S. pyogenes* (SGA), *M. pneumoniae* e *U. urealyticum*;
- » Manifestações clínicas adicionais: infecções gastrointestinais a *Giardia* podem originar má progressão estatoponderal; encefalite a enterovírus é uma complicação de uma agamaglobulinemia não tratada; bronquiectasia sem causa aparente;
- » Investigação complementar: estima-se que só 1-2% das crianças com IRR tenha uma IDP. Investigação de 1ª linha recomendada na consulta geral: hemograma completo, doseamento das imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), proteínas totais e albumina sérica e/ou electroforese das proteínas (ver *IRR: Quando e como investigar?*);
- » Diagnóstico diferencial:
 - › excluir causas frequentes: exposição ao infantário e/ou tabaco, hiperreatividade brônquica, alergia, asma, hipertrofias dos adenoides, anemia ferropénica, doença do refluxo gastroesofágico;
 - › excluir causas mais raras: fibrose quística, aspiração de corpo estranho, anomalia congénita, displasia broncopulmonar, discinesia ciliar, alfa-1 antitripsina e perda de proteínas (urinária e/ou gastrointestinal).

QUADRO 3.7 CARACTERÍSTICAS DAS IRR NA CRIANÇA COM IMUNODEFICIÊNCIA

- › História familiar de IDP
- › Início precoce
(IDP humoral a partir dos 6 meses de idade)
- › Mais frequente no sexo masculino
- › Manifestações clínicas dependem dos componentes do sistema imune afetado
- › Espetro de gravidade amplo
(desde benignas a muito graves)
- › Evolução atípica
- › Outras infecções não respiratórias: infecções cutâneas e gastrintestinais
- › Pode ou não haver repercussão com má progressão estatoponderal
- › Exame objetivo (exemplos): ausência de tecido linfóide, dismorfia, telangiectasias, eczema exuberante
- › Resposta lenta à antibioterapia

OUTRAS MANIFESTAÇÕES: complicações após vacinação, diarreia crônica, dificuldade de cicatrização, dermatoses, linfopenia, autoimunidade, convulsões, hipocalcemia, cardiopatia, síndrome polimalformativa, atraso da queda do cordão umbilical.

Finalizando, é de extrema importância que o Pediatra e o Médico de Medicina Geral e Familiar estejam atentos aos principais sinais de alarme de IDP, de tal forma que os casos suspeitos sejam encaminhados para um centro de referência o mais precocemente possível, possibilitando a adequada investigação diagnóstica e a adoção de medidas terapêuticas específicas, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida destas crianças.

IRR E A CRIANÇA COM DOENÇA CRÓNICA, O QUE SABER?

Em média, 10% das IRR ocorre em crianças com doença crónica.

Na prática clínica, podem surgir dois tipos de situações:

- » IRR na criança com uma doença crónica subjacente documentada (ex: paralisia cerebral);
- » Criança com IRR em quem recai a suspeita de uma patologia, ainda não identificada, que poderá estar na origem da recorrência das infeções respiratórias.

A destacar dentro das situações a reconhecer precocemente, as relacionadas com malformações ósseas ou estruturais, por exemplo: hipertrofia dos adenoides, alterações do septo nasal, pólipos nasais, fenda palatina, que beneficiam da intervenção ORL.

Principais mecanismos que podem existir ou coexistir em certas condições crónicas que proporcionam IRR:²⁸

- › Alterações do sistema mucociliar e *clearance* (ex. fibrose quística, síndrome dos cílios imóveis, doenças neuromusculares);
- › Aspiração (doença do refluxo gastroesofágico);
- › Malformação óssea ou estrutural;
- › Obstrução brônquica (corpo estranho);
- › Compressão extrínseca, geralmente de origem ganglionar (tuberculose ou outras infeções, tumores);
- › Perfusão vascular anormal (ex. insuficiência cardíaca congestiva);
- › Alterações secundárias dos mecanismos de defesa (má nutrição, hipoproteinemia, ferropenia).

A Criança com Doença Crónica

Na criança com doença crónica, são inúmeros os fatores que coexistem e interagem promovendo uma

maior vulnerabilidade para a ocorrência de infecções respiratórias recorrentes.

Para a criança com paralisia cerebral, com doença neuromuscular ou com anomalias congênitas/genéticas/metabólicas com marcada repercussão na saúde da criança, facilmente se pode depreender como os seguintes fatores potencializam as IRR:⁴¹

- » Internamento prolongado no período neonatal, nomeadamente por prematuridade, displasia broncopulmonar, pneumonia, ventilação invasiva prolongada;
- » Aspiração por refluxo gastroesofágico (RGE) ou engasgamento;
- » Hipotonia muscular, deformação da caixa torácica e da coluna vertebral promovendo retenção de secreções mucosas nas vias aéreas;
- » Alguns medicamentos anticonvulsivantes (alteração da produção de imunoglobulinas) e miorelaxantes estão associados a maior risco de IRR;
- » Vulnerabilidade acrescida por má nutrição ou hipoproteïnemia ou ferropenia;
- » Colonização das vias aéreas por microrganismos patológicos.

Na criança com doença crónica há maior incidência de infecções respiratórias baixas, nomeadamente de pneumonia recorrente.

Por razões ainda não totalmente esclarecidas, nas crianças com doença neurológica, o RGE é mais comum, persistente e grave.⁴¹ Seddon *and* Khan estimam que a incidência do RGE na criança com paralisia cerebral esteja entre os 32 e 75%.⁴¹ A coexistência de doença neurológica e RGE condiciona episódios de vômito, perturbação da ventilação e aspiração. Nestas crianças, a disfunção peristáltica leva a um atraso na clarificação do refluxo, o que provoca maior risco de aspiração.

Embora com uma gravidade não comparável à da criança com doença neurológica, na criança sem patologia de base a existência de RGE é também uma causa importante de IRR a ser identificada e tratada.

Suspeita de Doença Crónica em Criança com IRR

As crianças com **IRR com doença crónica**, ao contrário das dos restantes grupos, têm infeções que são contínuas ou muito frequentes, de etiologia bacteriana e por vezes graves, necessitando de internamento.²⁸ As infeções têm características semelhantes e, por vezes, com a mesma localização. A pneumonia (recorrente) é a mais comum mas há que ter em consideração que a maioria tem concomitantemente outras afeções, designadamente: diarreia crónica, episódios repetidos de febre, entre outras. O indicador mais importante é a repercussão no estado geral com frequente má progressão estatoponderal. Ao exame objetivo é de extrema importância a observação de deformação torácica, hipocratismo digital e a alteração da auscultação pulmonar.

Os mecanismos fisiopatológicos das IRR são diversos e dependem do tipo de doença crónica de base, incluindo:²⁸

- » Alterações do ambiente hormonal;
- » Alteração das barreiras físicas (aumentando a permeabilidade dos agentes às vias aéreas);
- » Alteração dos mediadores inflamatórios;
- » Escassez de nutrientes (má nutrição, ferropenia, défice vitamínico);
- » Produção de produtos tóxicos do metabolismo.

Em seguida, mencionamos algumas das principais doenças crónicas que podem estar na base da ponta do *iceberg* das IRR nestas crianças:

- » Fibrose quística: doença autossômica recessiva, de incidência variável. Em Portugal, uma pessoa em cerca de 30 é portadora de uma mutação. Uma em cada 3.600 crianças nasce com esta doença.¹² É uma doença sistémica, caracterizada por disfunção das glândulas exócrinas, de que resultam obstrução crónica das vias aéreas e má absorção digestiva. As manifestações mais frequentes da FQ são respiratórias (51% dos casos): sibilância recorrente e infeções respiratórias de repetição, com colonização sucessivamente por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa* (colonização crónica estabelecida com uma prevalência de cerca de 80%, aos 18 anos);¹²
- » Discinesia ciliar primária ou síndrome dos cílios imóveis: é uma doença autossômica recessiva com alteração do mecanismo de drenagem mucociliar, com expressão nos brônquios e nas vias aéreas superiores, que contribui para a retenção das secreções e infeções recorrentes com associação frequente de otites e sinusites. Na sua forma *major*, caracteriza-se por *situs inversus*, sinusite crónica e bronquiectasias (Síndrome de Kartagener). As alterações são diagnosticadas por microscopia eletrónica;¹²
- » Bronquiectasias: uma criança que apresente bronquiectasias na tomografia computadorizada do tórax, tem *per se* um fator predisponente para infeções respiratórias recorrentes, independentemente da causa etiológica das mesmas. Atualmente, a principal causa é a fibrose quística mas é longa a lista de etiologias a investigar perante uma criança com bronquiectasias (infeções, doenças congénitas, imunodeficiência primária, obstrução e aspição).
É importante suspeitar e excluir bronquiectasias:⁴²
 - › Na criança que tem tosse produtiva diária durante mais de 6 semanas;

- › Tosse persistente em criança com patologia diagnosticada mas sem resposta à terapêutica dirigida;
- › Tosse recorrente que responde a antibióticos;
- » Deficiência de α -1 antitripsina (AAT): doença hereditária, autossômica co-dominante, podendo afetar 1 em cada 2.000 a 4.000 indivíduos. Numa casuística portuguesa de 5 anos, a frequência detetada foi de 2,9%, com fenótipo predominante MZ e o alelo patológico mais frequente o Z.⁴³ A AAT é caracterizada pelo aparecimento de enfisema na idade adulta; em idade pediátrica é associada a IRR, sibilância recorrente e/ou asma. Para além das manifestações respiratórias, pode ocorrer icterícia obstrutiva e lesões hepáticas com insuficiência que podem evoluir para cirrose em cerca de 12% das crianças com fenótipo ZZ;^{12,43}

QUADRO 3.8
DADOS CLÍNICOS SUGESTIVOS DE DOENÇA CRÓNICA
SUBJACENTE NA CRIANÇA COM IRR

<p>Doença de refluxo gastroesofágico/ patologia esofágica/ anomalias da deglutição</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Agravamento dos sintomas durante ou após as refeições e em decúbito › Choro com as refeições, regurgitação frequente › Tosse, engasgamento com as refeições › Sibilância recorrente e infeções respiratórias baixas frequentes › Ausência de resposta a terapêutica broncodilatadora e anti-inflamatória
<p>Hipertrofia do tecido linfoide/ síndrome de apneia obstrutiva do sono</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Roncopatia com períodos de apneia, sudorese noturna, sono agitado, sonolência diurna › Infeções respiratórias superiores recorrentes › Obstrução nasal, dismorfias craniofaciais e hipertrofia amigdalina

QUADRO 3.8
DADOS CLÍNICOS SUGESTIVOS DE DOENÇA CRÓNICA
SUBJACENTE NA CRIANÇA COM IRR (CONT.)

Fibrose quística	<ul style="list-style-type: none"> › Infeções respiratórias recorrentes (50% dos casos) › Má progressão ponderal, esteatorreia, <i>íleus</i> meconial › Exame objetivo com hipocratismo digital e polipose nasal
Síndrome dos cílios imóveis (ou discinesia ciliar primária)	<ul style="list-style-type: none"> › Tosse crónica produtiva › Otites e sinusites recorrentes › 50% tem Síndrome de Kartagener: <i>situs inversus</i>, sinusite crónica, otite e bronquiectasias
Bronquiectasias	<ul style="list-style-type: none"> › Suspeitar e excluir: <ul style="list-style-type: none"> - na criança que tem tosse produtiva diária durante mais de 6 semanas - tosse persistente em criança com patologia diagnosticada mas sem resposta à terapêutica dirigida - tosse recorrente que responde a antibióticos
Deficiência de α-1 antitripsina	<ul style="list-style-type: none"> › Infeções respiratórias recorrentes, sibilância recorrente e/ou asma › Icterícia obstrutiva e insuficiência hepática › Enfisema pulmonar na idade adulta
Aspiração de corpo estranho	<ul style="list-style-type: none"> › Idade 8 meses - 4 anos › Início súbito dos sintomas › Sintomas persistentes, sem resposta aos broncodilatadores › Auscultação pulmonar: assimetrias do murmúrio vesicular, sibilância fixa, monofónica
Tuberculose pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> › Sintomas vagos e inespecíficos na criança pequena: tosse, febre, mal-estar, adinamia, vómitos e diarreia, maioria das vezes sem repercussão ponderal nem hipersudorese noturna › O atraso no diagnóstico de TP e existência de resposta clínica parcial à antibioterapia podem levar à falsa interpretação de criança com IRR

QUADRO 3.8
DADOS CLÍNICOS SUGESTIVOS DE DOENÇA CRÓNICA
SUBJACENTE NA CRIANÇA COM IRR (CONT.)

<p>Bronquiolite obliterante</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Tosse produtiva, taquipneia e sibilância persistentes › Infecções respiratórias baixas graves, habitualmente com internamento › Má progressão ponderal
<p>Malformação congénita (doença estrutural brônquica, fístula traqueoesofágica, compressão extrínseca por anel vascular, sequestro pulmonar)</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Sintomas podem estar presentes desde o primeiro dia de vida › Sintomas persistentes › Tosse crónica ou recorrente › Engasgamento e episódios de pneumonia recorrente
<p>Doença cardíaca/ cardiopatia</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Sopro cardíaco, cianose, cardiomegalia › Má progressão estatoponderal
<p>Febres periódicas/ Síndromes autoinflamatórias não hereditárias (ex.: PFAPA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Episódios recorrentes de febre alta, associados a adenite cervical e/ou faringite e/ou aftas orais › Sintomas recorrentes a intervalos de cada 3 a 6 semanas

- » Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE): muito frequente em Pediatria, pode ser a causa subjacente de IRR na criança, principalmente se atendermos a que:¹²
- › 50% dos lactentes saudáveis apresenta 2 ou mais episódios de regurgitação por dia entre os 2-10 meses de idade, com um máximo no grupo dos 4 meses;
 - › por volta dos 8-9 meses, com a introdução progressiva da alimentação sólida e o adquirir da posição levantada, há uma nítida diminuição dos sintomas com progressivo desaparecimento destes entre os 18 meses (60-80% dos casos) e os 2 anos (98% dos casos);

› cerca de 5-9% das crianças apresenta um RGE complicado (contra uma prevalência de DRGE de 4-30% na população adulta).

O conteúdo refluído pode ser aspirado para a via aérea (principalmente nos recém-nascidos pré-termo e de termo, e lactentes pequenos ou crianças com lesões neurológicas), originando uma série de sintomas que vão do laringospasmo à apneia, passando por recorrência de sibilância ou pneumonia de aspiração.

Como previamente referido, alguns grupos de crianças apresentam uma incidência superior de DRGE que deve ser sistematicamente investigada: doentes neurológicos, nomeadamente com paralisia cerebral (70-80%), pós-cirúrgicos a atresia do esófago (30%) e crianças com fibrose quística (26%);¹²

- » Aspiração de corpo estranho: a sintomatologia decorrente da aspiração do corpo estranho está obviamente ligada à localização da obstrução. Se a localização ocorrer no brônquio principal, os sinais mais típicos são a tosse, sibilância e, por vezes, hemoptises. Se o corpo estranho se alojar no brônquio lobar ou segmentar, serão notórios a diminuição do murmúrio vesicular, síbilo e roncocal com sibilância localizados ao lado afetado. À inspeção, poderá notar-se diferença na expansão dos dois hemitóraxes.

No caso de haver atraso no diagnóstico, poderão surgir episódios recorrentes e classificação de IRR com clínica de sibilância diagnosticados como asma, pneumonia ou bronquiectasias. Torna-se importante sublinhar que a presença de corpo estranho nas vias respiratórias deve ser **sempre admitida** no diagnóstico diferencial de todos os tipos de problema respiratórios, designadamente na criança pequena, valorizando sempre a anamnese;

- » Síndromes autoinflamatórias: por exemplo, a PFAPA (febre periódica, estomatite aftosa, faringite, adenite) que surge habitualmente entre os 2-4 anos e que se

repete sistematicamente em intervalos de 3-6 semanas. A febre é acompanhada por amigdalite e adenomegalias cervicais dolorosas e, por vezes, úlceras orais dolorosas (aftas). Nos períodos intercrise, as crianças estão assintomáticas e apresentam desenvolvimento cognitivo e progressão estatoponderal normais.¹²

QUADRO 3.9 CARACTERÍSTICAS DAS IRR NA CRIANÇA COM DOENÇA CRÓNICA

- › História familiar relevante
- › Infeções graves com má evolução ou de duração arrastada
- › Maior predomínio de infeções respiratórias baixas;
- › Internamento(s) por infeção respiratória mais frequente(s)
- › Clínica diversa com diarreia crónica, episódios repetidos de febre, entre outras
- › Repercussão no estado geral com frequente má progressão estatoponderal
- › Exame objetivo (pode apresentar): deformação torácica e hipocratismo digital e a alteração da auscultação pulmonar
- › Antecedentes de ciclos de antibioterapia frequentes e/ou mais prolongados

IRR: CRIANÇA SAUDÁVEL OU NÃO? QUANDO E COMO INVESTIGAR?

A resposta à questão “Infeções respiratórias recorrentes: criança saudável ou não?” reside, substancialmente, na colheita de uma história clínica completa e, quando justificada, na realização de exames complementares simples e não invasivos.^{4,11,33}

Por vezes, a resposta consiste na re-avaliação clínica e seguimento continuado destas crianças, permitindo ao médico estar atento ao aparecimento de indicadores de doença subjacente.

O quadro 3.10 resume os principais tópicos a serem questionados durante a história clínica de uma criança com IRR e a relação que alguns sinais podem ter com uma determinada hipótese de doença de base. Evidentemente, e sempre que possível, a investigação deverá ser direcionada à causa etiológica, com avaliação criteriosa da real necessidade desses exames complementares e numa abordagem etapa por etapa e multidisciplinar.

Antes de iniciar qualquer tipo de investigação complementar, o médico deve sempre ter em mente o seguinte:^{4,28}

- » A presença de infeções respiratórias recorrentes, com características sobreponíveis, de gravidade ligeira e de curta duração, na ausência de infeções sistémicas ou doença causada por agentes oportunistas, perante uma história familiar irrelevante, numa criança com boa progressão estatoponderal e exame objetivo normal, orientam para o diagnóstico de **IRR em criança saudável**;
- » A existência de imaturidade do sistema imunológico predispõe às infeções de repetição nos primeiros anos de vida, sem que necessariamente a criança tenha alguma doença de base. O número destas infeções reduz-se com a idade, à medida que o sistema imunológico se torna mais competente. É imprescindível identificar os **fatores de risco** que contribuem para as IRR e promover a sua evicção ou minimização;
- » A recorrência de infeções num **único local anatómico**, sugere a existência de uma causa subjacente, enquanto que as IRR em crianças saudáveis se apresentam com

um espectro de diferentes tipo e localizações. A pneumonia recorrente é incomum e representa indicação para referenciação a consulta específica a fim de se proceder à investigação;

- » Nos casos de IRR associados a sintomas como diarreia, infeções cutâneas, abscessos e infeções sistémicas deve suspeitar-se e excluir-se **IDP ou doença crónica**;
- » Identificar **atopia**: os sintomas de rinite alérgica confundem-se com os de infeções das vias aéreas superiores e a criança é frequentemente diagnosticada erroneamente como apresentando rinofaringites de repetição. Episódios de asma aguda são muitas vezes equivocadamente diagnosticados como broncopneumonias de repetição, e o contrário é também verdade;¹¹
- » A presença de **refluxo gastroesofágico** é uma das etiologias importantes a excluir nas IRR pediátricas.

QUADRO 3.10
ABORDAGEM E INVESTIGAÇÃO DA CRIANÇA COM IRR

Antecedentes familiares	<ul style="list-style-type: none"> › Doença semelhante › Infeções recorrentes › Mortes inexplicadas em jovens (<30 anos) › Doenças autoimunes › Consanguinidade › Etnia
História social	<ul style="list-style-type: none"> › Ambiente (casa, ama, infantário) › Irmãos mais velhos › Tabaco e poluentes › Alergénios › Contactos doentes › Viagens

QUADRO 3.10
ABORDAGEM E INVESTIGAÇÃO DA CRIANÇA COM IRR (CONT.)

<p>Antecedentes pessoais</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Gestação e parto <ul style="list-style-type: none"> - Doença materna - Comportamento de risco - Medicamentos, álcool e tabaco › Período neonatal <ul style="list-style-type: none"> - Idade e peso ao nascer - Problemas neonatais (prematuridade, icterícia, <i>íleus</i> meconial, dificuldade respiratória, displasia broncopulmonar, ventilação prolongada) - Data da queda do cordão umbilical › Anomalias genéticas › Desenvolvimento estatoponderal (anorexia, consumo calórico, aumento ponderal, diarreia) › Desenvolvimento psicomotor › Programa Nacional de Vacinação: efeitos secundários de vacinas vivas (BCG, rotavírus) › Medicação (incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica, homeopatia e ervanária) › Doenças anteriores › Alergia: alergia alimentar, eczema atópico, rinite, conjuntivite e/ou asma › Traumatismos (traumatismo da face ou da base do crânio) › Internamentos › Cirurgias
<p>Idade de início das IRR e etiologias mais prováveis</p>	<p>0-6 meses</p> <ul style="list-style-type: none"> › Exposição neonatal › Neutropenia congênita › Defeitos da adesão leucocitária › Imunodeficiência severa combinada – SCID › Síndrome de DiGeorge

QUADRO 3.10
ABORDAGEM E INVESTIGAÇÃO DA CRIANÇA COM IRR (CONT.)

	<p>6 meses - 2 anos</p> <ul style="list-style-type: none"> › Exposição: infantário/tabaco › Atopia › Fibrose quística › DRGE › Imunodeficiências humorais e outras IDP <p>2-6 anos de idade</p> <ul style="list-style-type: none"> › Exposição: infantário › Imunodeficiência secundária (VIH, neoplasia, síndrome nefrótica, malabsorção) › IDP <p>6-18 anos de idade</p> <ul style="list-style-type: none"> › Doenças crônicas (neoplasia, VIH) › Doenças autoimunes › IDP
<p>Local das IR e prováveis etiologias</p>	<p>APARELHO RESPIRATÓRIO SUPERIOR</p> <ul style="list-style-type: none"> › Predomínio viral na criança normal › Sinusite/otite/rinite › DRGE › Fibrose quística › Corpo estranho (localização na fossa nasal) <p>PULMÃO</p> <ul style="list-style-type: none"> › Anomalia anatômica (estenose brônquica, fistula traqueoesofágica, sequestro pulmonar) › Fibrose quística › Síndrome dos cílios imóveis › Síndrome aspirativa/corpo estranho › Tuberculose pulmonar › Doenças cardíacas › Imunodeficiência humoral ou celular
<p>Microrganismos implicados</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Mesmo organismo no mesmo local: anomalia anatomoestrutural › Mesmo organismo em local estéril: defeito da imunidade › Microrganismos com especificidades e oportunistas: defeito da imunidade

QUADRO 3.10

ABORDAGEM E INVESTIGAÇÃO DA CRIANÇA COM IRR (CONT.)

<p>Exame objetivo</p> <p>A ser realizado com base na suspeita de atopia/ doença crónica/ imunodeficiência ou criança saudável</p>	<ul style="list-style-type: none"> › Aspeto geral e vitalidade › Sinais vitais, somatometria › Fácies e dismorfia › Tipo de cabelo e/ou alopecia › Úlceras orais, candidíase, tipo de dentição, ausência de tecido linfoide (amígdalas, gânglios, timo) – suspeita de IDP › Hipocratismo digital › Pele: eczema, granulomas, impetigo, exantemas, vitiligo e vasculites › Rinorreia e presença de pólipos nasais, hipertrofia dos cornetos e mucosa nasal pálida › Otoscopia › Organomegalias
<p>Investigação complementar</p>	<ul style="list-style-type: none"> › 1ª linha: Hemograma completo: com atenção a anemia ou VGM diminuído (ferropenia = diminuição da imunidade) e neutropenia/ linfopenia (pensar em imunodeficiência) e eosinofilia (atopia). Trombocitose (sugere inflamação crónica) › Outros: PCR e/ou VS (se infeção aguda/suspeita de doença crónica) › Estudo da imunidade humoral: doseamento das imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) complementado com proteínas totais e albumina sérica e/ou electroforese das proteínas › Anticorpo anti-VIH 1 e 2 (a considerar) › Radiografia torácica (tórax, timo e coração) › Suspeita de atopia: referência a Imunoalergologista para investigação complementar com testes de sensibilidade cutânea mesmo no pequeno lactente

Adaptado de Stiehm R. *Approach to the child with recurrent Infections*. UpToDate 2012

Quando e como Investigar? Investigação Inicial da Criança com IRR

Na criança com IRR, sem sinais de alarme ou indicadores de doença de base, a abordagem inicial deverá ser realizada nos cuidados primários. No entanto, se após a evicção e mudança de fatores de risco (infantário, evicção do fumo do tabaco, medidas de higiene reforçadas no contacto com a criança), a criança mantiver a persistência das IRR, então deverá ser referenciada. O Pediatra, de acordo com a clínica, poderá ter a necessidade de integrar a criança numa abordagem multidisciplinar em articulação com ORL, Imunoalergologista, Pneumologista ou Gastrenterologista pediátrico.

INVESTIGAÇÃO INICIAL

Integrado numa abordagem por etapas, com o objetivo de identificar as crianças que beneficiam de uma **intervenção terapêutica**, seguem-se as recomendações de alguns autores para a investigação inicial da criança com IRR:^{11,28,32,44,45}

- » Hemograma completo: deteção de citopenias – neutropenias ou linfopenias (pensar em imunodeficiência) e de anemia e/ou microcitose (VGM diminuído) que poderá indicar uma ferropenia (carência de ferro associada a aumento da vulnerabilidade às infeções).⁴⁶ Presença de trombocitose sugere um processo inflamatório crónico;²⁸
- » PCR e/ou VS a ser considerado se infeção aguda e/ou suspeita de processo inflamatório;
- » Estudo da imunidade humoral: doseamento das imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), proteínas totais e albumina sérica e/ou electroforese das proteínas;
- » Anticorpo anti-VIH 1 e 2 (a considerar);
- » Radiografia torácica: permite detetar presença ou ausência de timo (suspeita de IDP), cardiomegalia, alterações da estrutura do tórax e do parênquima pulmonar;

» Tendo em consideração a prevalência da atopia na etiologia das IRR (30%), perante suspeita clínica é de referenciar precocemente ao Imunoalergologista.

Investigação das IRR na Criança Saudável

Perante um resultado normal da investigação de 1ª linha, anteriormente referida, na criança sem sinais de alarme ou indicadores de doença crónica, o principal é esclarecer os pais reforçando-lhes a confiança e propondo uma vigilância atenta da evolução.

Investigação das IRR na Criança com Suspeita de Doença Alérgica

O diagnóstico da doença alérgica baseia-se essencialmente na história clínica, conhecer a predisposição familiar e antecedentes pessoais de alergia.

Na suspeita de atopia é importante a realização de testes de sensibilidade cutânea (teste *gold standard*) mesmo no **pequeno lactente**, doseamento de IgE total e de IgE específicas de acordo com os resultados dos testes de sensibilidade cutânea.^{11,12,28}

Investigação das IRR na Criança com Suspeita de Imunodeficiência Primária

Numa fase inicial, alguns exames complementares são úteis: hemograma completo, PCR, doseamento de imunoglobulinas, proteínas totais e albumina sérica e/ou electroforese das proteínas, VIH, outras serologias, exames culturais e radiológicos. A ter em especial consideração que o doseamento das imunoglobulinas, deverá ser interpretado de acordo com os valores de referência para a idade da criança. Se verificada agamaglobulinemia ou défice de imunoglobulina(s) deverá ser pedido o apoio imediato de um especialista na área. Por outro lado, mesmo que o doseamento inicial das imunoglobulinas seja normal, se após 3-6 meses de medidas de prevenção (evicção de fatores de risco

de IRR), a criança mantiver infecções recorrentes, será então pertinente repetir o doseamento de imunoglobulinas e ponderar a referência a consulta de Imunoalergologia (ou a centros de referência em IDP pediátricas – consultar: <http://www.spimunologia.org>) a fim de se completar o estudo.

Poderá ser indicada a realização de exames mais complexos, nomeadamente: subclasses de IgG, testes para a função do complemento (CH_{50}), doseamento de anticorpos contra antígenos vacinais, testes cutâneos de hipersensibilidade retardada (Cândida, toxoide tetânico), populações linfocitárias, estudo da fagocitose.

São muitas as doenças específicas neste grupo, e a sua caracterização é variável. Algumas são bem conhecidas e existem múltiplos doentes descritos (ex: deficiência seletiva de IgA), outras estão incompletamente caracterizadas ou são tão raras que ainda não estão bem compreendidas. O essencial é detetar as IDP que beneficiam de uma intervenção terapêutica atempada (por exemplo, a imunodeficiência severa combinada – SCID). Desta forma, perante a suspeita de uma imunodeficiência, é recomendada a referência precoce.

Investigação das IRR na Criança com Suspeita de Doença Crónica

Na criança com IRR, em que há um local anatómico específico ou a frequência aumentada de infecções bacterianas (otites + sinusites e/ou pneumonia), para esclarecimento etiológico deve proceder-se a exames complementares (orientados de acordo com a suspeita clínica) como, por exemplo:

- › hemograma, PCR, ureia e glicemia, proteínas totais e albumina sérica, urina, prova de suor, doseamento de imunoglobulinas (excluir IDP), exames culturais e radiológicos. A broncofibroscopia e tomografia computadorizada torácica são geralmente necessárias em caso de pneumonia recorrente. Poderá haver necessidade

de outros testes diagnósticos mais específicos para confirmação das hipóteses colocadas, por exemplo, investigação de RGE, AAT, discinesia ciliar. Estas crianças deverão ser orientadas em consulta específica, de acordo com a suspeita de doença de base.^{11,12,28,45}

Considerações a Ter nas IRR com a Mesma Localização Anatômica

Na criança com IRR com a mesma localização anatómica é necessária a intervenção multidisciplinar com outros especialistas, a título de exemplo com o Otorrinolaringologista nas situações de OMA, rinofaringites e/ou amigdalites recorrentes.

QUAL O TRATAMENTO PARA A CRIANÇA SAUDÁVEL COM IRR?

Na criança saudável com IRR, o principal será tranquilizar os pais em relação à natureza benigna e transitória deste problema.

Medidas Gerais

É crucial implementar uma profilaxia ambiental rigorosa, evicção total do fumo do tabaco e, sempre que possível, sugerir alternativas ao infantário à consideração dos pais. Existe menor risco de transmissão de infeções respiratórias em infantários com um número limitado de crianças, que garantam uma equipa de educadores de infância profissionais, em prédios de construção recente, compostos por salas amplas com boa ventilação, permitindo a remoção de partículas e agentes infecciosos do ar ambiente.¹⁻⁴

No domicílio, é importante reforçar algumas medidas, como, por exemplo, proceder à correta higiene das mãos e evitar que a criança esteja em contacto próximo com familiares com sintomas de infeção respiratória.

Terapêutica

Antibióticos: como é do conhecimento geral, não há qualquer benefício clínico na administração de antibióticos nas infeções respiratórias virais, pois não diminuem os dias de doença nem previnem a infeção bacteriana secundária.⁴⁷ O tratamento das infeções virais é sintomático e a implementação de medidas não farmacológicas, como a cabeceira elevada nos lactentes e limpeza nasal com soro fisiológico, são essenciais na diminuição da acumulação de secreções mucosas nas vias áreas e risco associado de infeção bacteriana secundária.

Em relação às infeções bacterianas dever-se-á seguir as orientações oficiais e antibioterapia de 1^a linha recomendada para cada infeção, tendo em consideração a resposta a antibioterapia prévia.

Antitússicos: não é de todo raro que crianças com IRR tenham já realizado uma diversidade de xaropes para a tosse (medicamentos não sujeitos a receita médica). Contudo, vale a pena recordar que estes medicamentos não são destituídos de efeitos indesejáveis e, nomeadamente, ao dextrometorfano está associada depressão da atividade ciliar, potencializando-se a acumulação secundária de secreções nas vias aéreas.

Realçamos a orientação da Academia Americana de Pediatria e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): **“Não existem estudos científicos bem controlados que demonstrem a eficácia e a segurança dos antitússicos (incluindo, por exemplo a codeína e o dextrometorfano), para uso em crianças”**.²⁹

Mucolíticos ou expetorantes: não são aconselhados a crianças com idade inferior a 4 anos, exceto por indicação médica. Os pais deverão ser desaconselhados a adquiri-los por iniciativa própria.²⁹

A título de curiosidade, uma alternativa económica, mais doce e sem efeitos indesejáveis, é a administração de **mel**

para a tosse da criança com idade superior a 12 meses. A dose recomendada para a tosse noturna da criança com IR alta e de etiologia viral é aproximadamente 10g, cerca de 30 minutos antes do deitar. A comprovação científica surgiu do estudo randomizado, controlado por placebo e com dupla ocultação realizado por Cohen *et al.* em 300 crianças com idades compreendidas entre 1-5 anos evidenciando o benefício do mel.⁴⁸

Vacinas

Vacina antipneumocócica: os clínicos devem reforçar a recomendação para a realização da vacina antipneumocócica (extra-programa nacional de vacinação). A VCP 13 é a vacina antipneumocócica conjugada, recomendada para Portugal e inclui os serotipos responsáveis por 83% das infeções invasivas pneumocócicas.⁴⁹ É sobejamente reconhecido o seu benefício em:⁵⁰

- » Diminuição do número de casos de pneumonia e de otite média aguda;
- » Imunidade de grupo na população infantil e adulta não vacinada;
- » Diminuição progressiva de portadores de serotipos vacinais na nasofaringe, com aumento de serotipos não vacinais (fenómeno de substituição);
- » Diminuição de resistência aos antibióticos e principalmente à diminuição da doença invasiva pneumocócica.

Vacina da gripe (sazonal): embora as crianças com infeções recorrentes não façam parte da população de risco abrangida pelas recomendações da Comissão de Vacinas (exceto se tiverem imunodeficiência primária ou adquirida ou doença crónica), alguns autores equacionam se algumas crianças com IRR não beneficiariam desta prevenção, principalmente as crianças com OMA recorrente, sugerindo uma avaliação ponderada para cada caso.¹¹

Imunomodulação na Prevenção das Infecções Respiratórias

Os imunomoduladores por lisado bacteriano de *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria catarrhalis*, tipo OM-85, estão comercializados em Portugal, com a seguinte indicação terapêutica aprovada: **“prevenção da recorrência de infecções das vias respiratórias superiores e inferiores para crianças com idade superior a 12 meses de idade.”**

A propriedade farmacocinética deste tipo de medicamentos está na absorção, pela mucosa intestinal, dos fragmentos bacterianos com posterior apresentação dos mesmos ao sistema linfático nas placas de Peyer. Prevê-se que este mecanismo ative o sistema imunitário, com um efeito endógeno local (mucosa) e com aumento da produção da IgA secretória (salivar e broncoalveolar), da IgG, IgM e IgA sérica, estímulo da resposta celular e da ativação das células fagocíticas.^{51,52}

O benefício clínico esperado, proveniente deste mecanismo, é **a redução do número total de infecções, menor duração sintomática das IR e redução da antibioticoterapia**. Há, no entanto, na comunidade científica, opiniões divergentes quanto à eficácia dos imunomoduladores. Os que não recomendam a sua administração na prevenção em crianças saudáveis, defendem que estas, ao terem um sistema imunitário normal, não beneficiam do mesmo. No entanto, como referido anteriormente, há uma depressão imunitária, *vírus-induzida*, mais acentuada em crianças saudáveis com IRR associada a alterações imunitárias que, embora de cariz transitório, potencializam a recorrência da IR, justificação defendida pelos autores, que recomendam a administração de imunomoduladores como adjuvante em travar este ciclo vicioso.⁵¹⁻⁵⁴

A sua aplicação na prática clínica foi controversa. A recente metanálise publicada em 2010, veio corroborar o benefício clínico do OM-85, tendo apresentado validade estatística da redução do número de IR em indivíduos saudáveis (35,5%), sendo esta superior nos doentes com risco acrescido de IRR, como demonstrado num estudo prévio, para crianças com IDP (deficiência de IgA, IgG e com imunodeficiência comum variável) e com doença alérgica.^{51,54}

BIBLIOGRAFIA

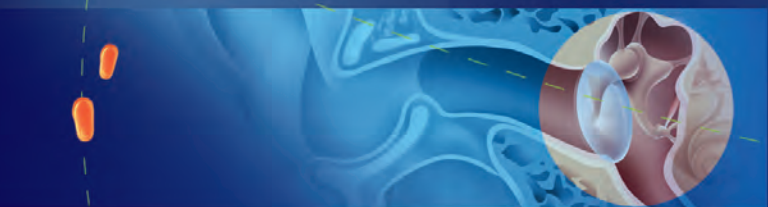
- 1 | Rovers MM, Balemans W a F, Sanders E a M, van der Ent CK, Zielhuis G a, Schilder AGM. (2006). Persistence of upper respiratory tract infections in a cohort followed from childhood to adulthood. *Family practice*, 23(3), 286-90. doi:10.1093/fampra/cml001.
- 2 | Ball TM, Holberg CJ, Aldous MB, Martinez FD, Wright AL. (2002). Influence of attendance at day care on the common cold from birth through 13 years of age. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 156(2), 121-6.
- 3 | Nesti MMM, Goldbaum M. (2007). Infectious diseases and day-care and preschool education. *Jornal de Pediatria*, 83(4), 299-312. doi:10.2223/JPED.1649.
- 4 | De Martino M, Ballotti S. (2007). The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 18 Suppl 18, 13-8. doi:10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x.
- 5 | Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V; MAS- 90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr. among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:505-12.
- 6 | Kvaerner KJ, Nafstad P, Jaakkola JJ. Upper respiratory morbidity in preschool children: a cross-sectional study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1201-1206.
- 7 | Pavia-Ruz N, Lopez P, Santos JI. Recurrent respiratory infection in children: its clinical and laboratory evaluation. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:385-397.
- 8 | Schaad UB. (2010). OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World journal of pediatrics: WJP*, 6(1), 5-12. doi:10.1007/s12519-010-0001-x.
- 9 | Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, et al. Epidemiology of respiratory infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:188-92.
- 10 | Everard M L. (2012). Recurrent lower respiratory tract infections - going around in circles, respiratory medicine style. *Paediatric respiratory reviews*, 13(3), 139-43. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.prrv.2012.03.003.
- 11 | Cohen R, Just J, Koskas M, Bingen E, Boucherat M, Bourrillon a Foucaud P, et al. (2005). [Recurrent respiratory tract infections: how should we investigate and treat?]. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*, 12(2), 183-90. doi:10.1016/j.arcped.2004.11.013.
- 12 | Videira Amaral J. TRATADO DE CLÍNICA PEDIÁTRICA. 1ª EDIÇÃO, 2008.
- 13 | Santoro M. Doenças respiratórias em Pediatria. *Sociedade Brasileira de Pediatria*.

- 14| Ball T, Castro-Rodriguez *et al.* Siblings, Day-Care Attendance, and the Risk of Asthma and Wheezing during Childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-543.
- 15| Filho P, Silva C *et al.* Indoor air quality, Act 3, 523 of the Ministry of Health and Brazilian standards for biological indoor air contaminants. *J Pneumol* 2000;26(5):254-258.
- 16| Bergroth E, Remes S, Pekkanen J *et al.* Respiratory Tract Illnesses During The First Year of Life: Effect of Dog and Cat Contacts. *Pediatrics* 2012;130:211-220.
- 17| Arguedas A, Kvaerner K, Liese J, Schilder a GM, & Pelton SI. (2010). Otitis media across nine countries: disease burden and management. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 74(12), 1419-24. doi:10.1016/j.ijporl.2010.09.022.
- 18| Kamper-jørgensen M, Wohlfahrt J, Simonsen J, Grønbaek M, & Benn CS. (2012). Population-Based Study of the Impact of Childcare Attendance on Hospitalizations for Acute Respiratory infections. *Pediatrics* 2006;118;1439. doi:10.1542/peds.2006-0373.
- 19| Karevold G, Kvestad E, Nafstad P, & Kvaerner KJ. (2006). Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors. *Archives of disease in childhood*, 91(5), 391-5. doi:10.1136/adc.2005.083881.
- 20| Especial A. (1999). Análise crítica de investigações sobre doenças infecciosas respiratórias em crianças que frequentam creche, 75(5), 313-320. *Jornal de Pediatria* - Vol. 75, N°5, 1999.
- 21| Cardoso MRA, Cousens SN, de Góes Siqueira LF, Alves FM, & D'Angelo LAV. (2004). Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory disease in young children? *BMC public health*, 4, 19. doi:10.1186/1471-2458-4-19.
- 22| Blizzard L, Ponsonby A-L, Dwyer T, Venn A, & Cochrane J a. (2003). Parental smoking and infant respiratory infection: how important is not smoking in the same room with the baby? *American journal of public health*, 93(3), 482-8.
- 23| Greenberg D, Givon-Lavi N, Broides A, Blancovich I, Peled N, & Dagan R. (2006). The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* carriage in children and their mothers. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42(7), 897-903. doi:10.1086/500935.
- 24| Jourdain S, Smeesters PR, Denis O, Dramaix M, Sputael V, Malaviolle X, Van Melderem L *et al.* (2011). Differences in nasopharyngeal bacterial carriage in preschool children from different socio-economic origins. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17(6), 907-14. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03410.x.

- 25| Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:S1.
- 26| Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:129.
- 27| Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol* 2008;152:389.
- 28| Stiehm R. Approach to the child with recurrent Infections. UpTo Date 2012.
- 29| Pappas DE, & Hendley JO. (2011). The common cold and decongestant therapy. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*, 32(2), 47-54; quiz 55. doi:10.1542/pir.32-2-47.
- 30| Pettigrew MM, Gent JF, Revai K, Patel J a, & Chonmaitree T. (2008). Microbial interactions during upper respiratory tract infections. *Emerging infectious diseases*, 14(10), 1584-91. doi:10.3201/eid1410.080119.
- 31| Murphy TF, Bakaletz LO, Smeesters PR. Microbial interactions in the respiratory tract. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Oct;28(10 Suppl):S121-6.
- 32| Høiby N, Ciofu O, Johansen HK, Song Z -jun, Moser C, Jensen PØ, Molin S, *et al.* (2011). The clinical impact of bacterial biofilms. *International journal of oral science*, 3(2), 55-65. doi:10.4248/IJOS11026.
- 33| Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:1211.
- 34| Tavares B, Carvalho C, & Carneiro-sampaio, M. M. S. (1998). Mecanismos de defesa contra infecções. Immune system and infections, 74, 3-11.
- 35| Ferreira M. Aspectos Básicos Clínicos das Alergias. *Publicações Ciência e Vida* 2011. 219-225.
- 36| de Vries E. *et al.* Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology* 2005;145:204-214.
- 37| Sociedade Portuguesa de Imunologia: <http://www.spimunologia.org>
- 38| Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:345.
- 39| Buckley RH (Ed). Diagnostic and clinical care guidelines for primary immunodeficiency diseases: *Immune Deficiency Foundation* 2006.
- 40| Roxo Júnior P. Primary immunodeficiency diseases: relevant aspects for pulmonologists. *J Bras Pneumol* 2009;35(10):1008-1017.

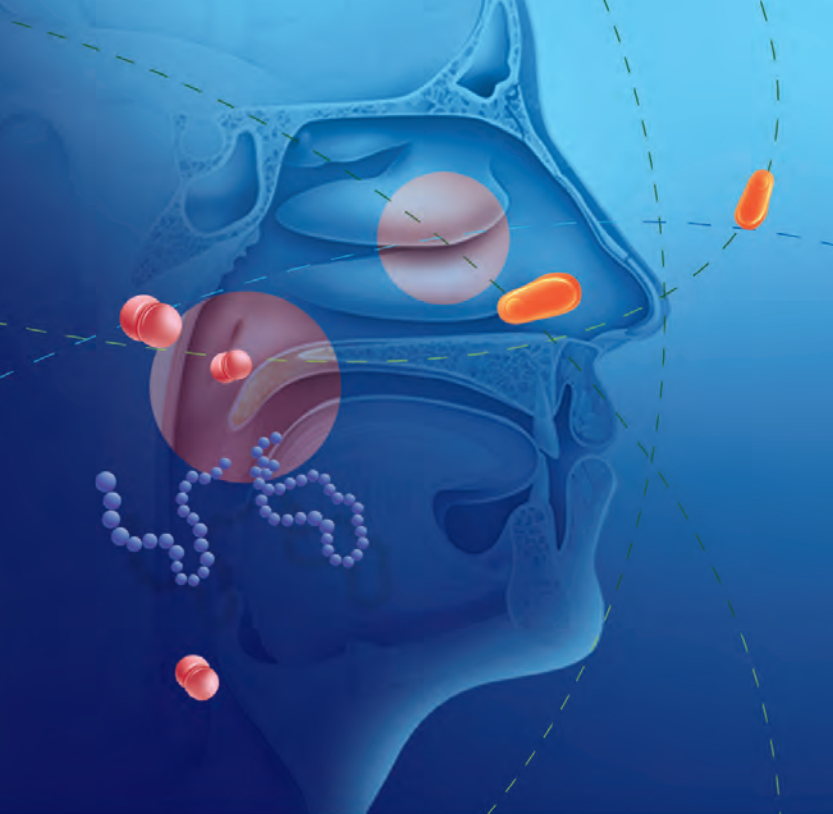
- 41** | Jamroz E, Kordys-Darmoli ska B, Głuszkiewicz E, & Wo H. (2011). The diagnostic and therapeutic difficulties of the recurrent lower respiratory tract infections in children with neurological disorders. *Pediatrics Polska*, 86(5), 474-480. doi:10.1016/S0031-3939(11)70520-0.
- 42** | Canada JAF, & Uk JRH. (2010). British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *THORAX. Journal of the British Thoracic Society*. 2010;5-Vol 65 Supplement I Pages i1–i58 July 2010.
- 43** | Fraga JC *et al.* Deficiência de alfa-1 antitripsina num grupo de crianças com patologia respiratória: experiência da consulta de Pediatria/Alergologia do hospital de Vila Real. *Acta Pediatr Port* 2011;42(3):99-103.
- 44** | Brand PL.P., Hoving MFP, & de Groot EP. (2012). Evaluating the child with recurrent lower respiratory tract infections. *Paediatric respiratory reviews*, 13(3), 135-8. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.prrv.2011.02.005.
- 45** | Jamroz E, Kordys-Darmoli ska B, Głuszkiewicz E, & Wo H. (2011). The diagnostic and therapeutic difficulties of the recurrent lower respiratory tract infections in children with neurological disorders. *Pediatrics Polska*, 86(5), 474-480. doi:10.1016/S0031-3939(11)70520-0.
- 46** | Ann Chen Wu, Leann Lesperance and Henry Bernstein. Screening for Iron Deficiency. *Pediatr Rev* 2002;23:171-178.
- 47** | Bertino JS. (2002). Cost Burden of Viral Respiratory Infections : Issues for Formulary Decision Makers EPIDEMIOLOGICAL PATTERN AND. April 22, 2002 *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*. Volume 112 (6A) 43S.
- 48** | Garcia J. Honey: a sweet alternative for treating cough in children. *Medscape Medical News*. Published online August 6, 2012.
- 49** | Circular Normativa n.º 12 / DSPCD de 9/6/2010 da Direcção Geral de Saúde.
- 50** | Recomendações para a vacinação antipneumocócica. Comissão de Vacinas. Sociedade de Infecçologia Pediátrica/Sociedade Portuguesa de Pediatria.
- 51** | Del-Río-Navarro BE, Luis Sienna-Monge JJ, Berber a, Torres-Alcántara S, Avila-Castañón L, & Gómez-Barreto D. (2003). Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels. *Allergologia y immunopathologia*, 31(1), 7-13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12573204>.
- 52** | Gutiérrez- Tarango MD, & Berber a. (2001). Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest*, 119(6), 1742-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11399700>.

- 53|** Steurer-Stey C, Lagler L, Straub D a, Steurer J, & Bachmann LM. (2007). Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *European journal of pediatrics*, 166(4), 365-76. doi:10.1007/s00431-006-0248-3.
- 54|** Schaad UB. (2010). OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World journal of pediatrics: WJP*, 6(1), 5-12. doi:10.1007/s12519-010-0001-x.



Fraser

4



INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

João Subtil, Otorrinolaringologista





INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

João Subtil, Otorrinolaringologista

INTRODUÇÃO

Há 50 anos atrás antecipava-se o fim das doenças infecciosas com o conhecimento da microbiologia em crescimento explosivo, com o domínio da antibioticoterapia e a comercialização de diferentes classes de antibióticos. Tudo parecia ainda mais definitivo quando se produziram as diversas vacinas. Várias doenças tiveram o fim anunciado, como a tosse convulsa ou até mesmo a tuberculose. Mas a verdade é que estas doenças, apesar de melhor conhecidas, e por mais armas que tenhamos, teimam em persistir no nosso ambiente comum.

Apesar de todo o progresso das últimas décadas na prevenção e nos cuidados secundários de saúde, as infecções respiratórias representam ainda uma das grandes causas de doença no Homem. O conhecimento que temos atualmente sobre estas infecções é incomparavelmente maior do que há 50 anos, permitindo uma diminuição da mortalidade direta, bem como da morbidade e incapacidade sequelar. Mas a verdade é que este grupo continua a constituir a maior causa

de consulta em ambulatório, bem como de prescrição antibiótica e de ausência laboral. As infecções respiratórias no seu conjunto e particularmente as infecções crônicas, causam incapacidade e têm um impacto importante na qualidade de vida das pessoas, comparável, no caso da sinusite crônica, a outras doenças crônicas não infecciosas como a insuficiência cardíaca congestiva.

Tudo isto parece então paradoxal, após a euforia inicial e as declarações prematuras de vitória. Na verdade, a melhor arma de que dispomos contra as doenças infeto-contagiosas é a prevenção sob diversas formas: desde os cuidados de higiene elementares, como a lavagem das mãos, até às medidas farmacológicas, incluindo a imunoprofilaxia e a imunoestimulação.

Neste capítulo vamos abordar as infecções respiratórias recorrentes mais comuns que afetam as Vias Aéreas Superiores (VAS), procurando sistematizar os conceitos e orientar a terapêutica.

OTITE MÉDIA AGUDA RECORRENTE

Fisiopatologia

O termo **otite média** refere-se genericamente à inflamação da fenda timpânica (Figura 4.1) (vulgarmente conhecida como “caixa do tímpano”). Habitualmente esta cavidade é arejada através da trompa de Eustáquio desde a rinofaringe, sendo coberta com epitélio do tipo respiratório (colunar pseudoestratificado, com células caliciformes produtoras de muco), estéril, sem presença bacteriana em circunstâncias fisiológicas.

A trompa deve permitir simultaneamente o arejamento timpânico e a drenagem do muco produzido e deve também, impedir o refluxo de muco faríngeo para fenda timpânica. Estas funções são desempenhadas episodicamente, devendo no restante tempo a trompa estar encerrada, de modo a que não haja transmissão sonora à membrana timpânica desde o interior. O papel da

trompa é assim central para esta patologia: se houver compromisso da drenagem do muco ou da ventilação, ocorrerá estase do muco e diminuição da pressão, com a criação de condições ótimas para a proliferação bacteriana.

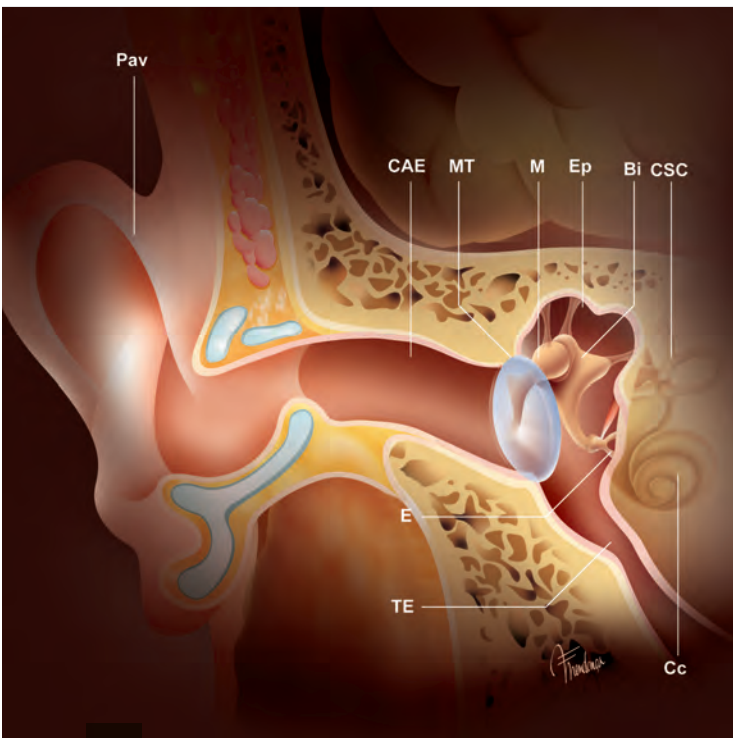


FIG.4.1 Anatomia do ouvido: Pav - Pavilhão auricular; CAE - Conduto auditivo externo; MT - Membrana timpânica; Ep - Epitímpano; M - Martelo; Bi - Bigorna; E - Estribo; CSC - Canais semi-circulares; Cc - Cóclea; TE - Trompa de Eustáquio

Diversos fatores podem comprometer o normal funcionamento da trompa:

- » A obstrução anatômica é comum e pode ser causada simplesmente por edema inflamatório da mucosa, associado, por exemplo, a infecções da rinofaringe;

- » A hipertrofia adenoideia, em casos extremos, pode igualmente ser responsável por compromisso obstrutivo;
- » A imaturidade funcional da trompa nas crianças pode igualmente dificultar estas funções, sendo que na idade infantil a trompa é curta e com uma angulação mais aguda, o que favorece o refluxo, potenciado por uma menor rigidez da cartilagem tubária.

Estes factos justificam que a **otite média aguda** (OMA) seja mais frequente na infância. Na maioria dos casos, a OMA é precedida de uma infeção viral respiratória alta. A inflamação da mucosa faríngea, com extensão à mucosa tubária adjacente, provoca disfunção tubária transitória, com interrupção do transporte mucociliar. Em consequência, o muco fica retido em condições ótimas para o crescimento bacteriano. Os agentes infecciosos podem alcançar a fenda timpânica diretamente pela trompa, ou por via hematogénea, contribuindo para o agravamento da inflamação, causando um ciclo vicioso com mais secreção de muco, edema e reação inflamatória, até eventualmente provocar a supuração com preenchimento da cavidade com pus. Este mecanismo de sobreinfeção acontece na maioria das otites, pelo que, apesar de se reconhecer que são inicialmente de causa viral, as otites médias agudas devem ser presumidas como bacterianas.

As bactérias mais frequentemente isoladas são (por ordem decrescente de prevalência):

- » ***Streptococcus pneumoniae***;
- » ***Haemophilus influenzae***;
- » ***Moraxella catarrhalis***.

O seu comportamento é distinto, sendo o *Pneumococcus* habitualmente caracterizado por formas mais invasivas de infeção, por oposição ao *Haemophilus*. A *Moraxella*, apesar de ser relativamente comum, tem vindo a ser encarada como oportunista, mais do que como agen-

te causal. Estes conhecimentos podem orientar a antibioterapia empírica, conhecendo-se o padrão de resistência habitual na comunidade de origem.

Outros patógenos menos frequentes são o *Streptococcus* grupo A, o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*, sobretudo em crianças menores de seis meses.

Reserva-se para os casos de insucesso terapêutico ou de infecções recidivantes a identificação do agente patogêneo por colheita de pus no canal auditivo externo ou por miringocentese.

O papel da amígdala faríngea (vulgarmente designada por amígdala adenoideia ou **adenoides**) permanece controverso, embora seja evidente em estudos prospectivos que, a médio prazo, a adenoidectomia diminui a taxa de recorrência de otite média aguda, bem como de otite média com derrame, em crianças. A justificação parece evidente em casos extremos de hipertrofia com compromisso da permeabilidade tubária (Figura 4.2). Admite-se ainda que constitua um reservatório de reinfeção bacteriana, já que a sua superfície irregular se encontra forrada por um biofilme que é um verdadeiro “relicário bacteriano”, onde as nossas defesas (ou, pela mesma razão, os antibióticos) não penetram. Estes biofilmes não são mais do que estruturas coraliformes microscópicas que foram exteriormente a mucosa desta região, que alberga, no seu interior, colónias de bactérias, e que, por não ser vascularizado, se encontra ao abrigo das nossas defesas, sendo apenas possível removê-lo na adenoidectomia.

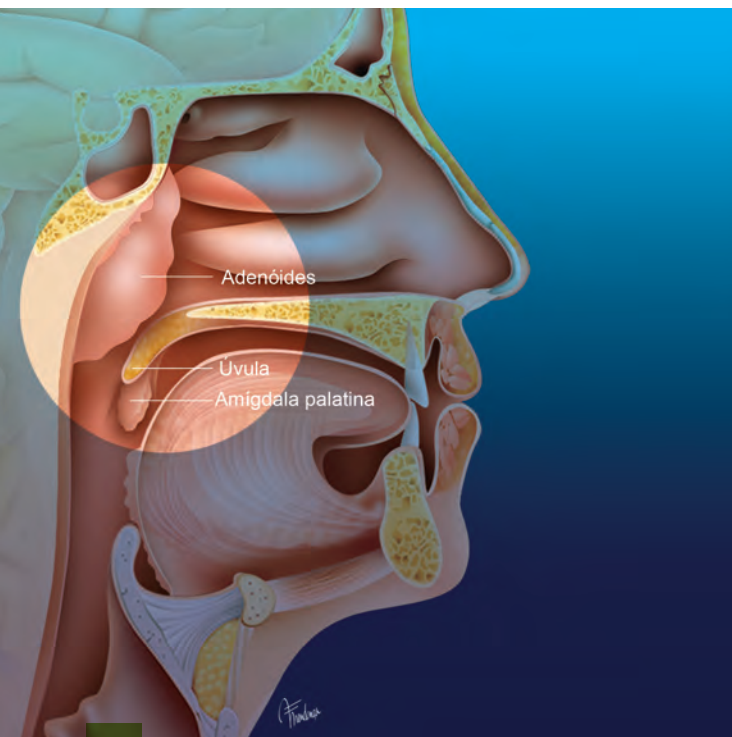


FIG.4.2 *Amígdala faríngea*

Epidemiologia e Classificação

A **otite média aguda** é uma das infecções mais frequentes na criança, com pico por volta dos dois anos de idade. A maioria da população apresenta, pelo menos, um episódio. Pode classificar-se em **não supurativa** ou **supurativa**, sendo a primeira apenas a inflamação das membranas mucosas do ouvido médio, sem derrame (ou com derrame estéril), e corresponde à fase que antecede a supuração, representando menor severidade. Pode evoluir diretamente para a resolução, sem passar pela fase supurativa, sem formação de pus franco.

Designa-se por **otite média aguda recorrente** sempre que se verificam mais de três episódios nos últimos seis meses, ou mais de quatro no último ano, sempre com evidência de completa resolução intercrítica de sinais e sintomas. Não deve ser confundida com **otites recidivantes ou recrudescentes**, em que não há uma completa cura, e que deve ser suspeitada se o intervalo entre os episódios for curto (inferior a um mês).

O fator de risco mais comum para estas infeções é a permanência em creches ou amas com mais de três crianças, ou a existência de irmãos. Nestas circunstâncias, a reinfeção circular é potenciada pela convivência próxima e pela partilha de fómites (objetos que transportam agentes infecciosos), como os brinquedos, as chuchas, os talheres, biberons, etc. Os caucasianos e os filhos de pais fumadores constituem populações de maior risco.

O aleitamento materno parece ser um fator protetor não só pela transmissão imunológica que a criança recebe através do leite, mas também pela aparente vantagem postural, já que mama numa posição mais verticalizada e o leite tem menor tendência a refluir para a nasofaringe e para a trompa (prevenindo assim alguma irritação da mucosa local).

Em algumas crianças, a elevada frequência de otites é consequência de fatores que propiciam maior incompetência da trompa, como malformações da base do crânio associadas a síndromes congénitas, ou fenda palatina que diminui a eficácia do músculo tensor do palato que promove a sua abertura (também observado na síndrome de Down). Patologias que causem alteração do mecanismo mucociliar do epitélio respiratório como as discinesias primárias ou secundárias, ou alterações da fluidez do muco, como a fibrose quística, levam a estase de secreções o que facilita a recorrência de infeções.

Outras comorbilidades da região nasossinusal e faríngea, tais como a rinosinusite crónica e as faringites re-

correntes, potencializam o risco de múltiplos episódios de otites. Uma estratégia de abordagem e tratamento deste quadro otológico implica, obrigatoriamente, o controle dessas patologias associadas. Por outro lado, devemos saber reconhecer deficiências imunitárias, por vezes transitórias, da infância (as mais frequentes), bem como a presença de refluxo supraesofágico (mais frequente na criança) que pode alcançar a fenda timpânica e aí causar lesão diretamente ou facilitar o desenvolvimento bacteriano por alteração do meio.

Diagnóstico e Clínica

Clinicamente, uma criança com **otite média aguda** queixa-se de otalgia e apresenta febre média a alta no contexto de infecção respiratória alta (obstrução nasal, rinorreia, odinofagia, recusa alimentar). Em crianças menores de dois anos e que raramente se queixam, é importante valorizar sinais como: irritação, manipulação do pavilhão auricular, recusa alimentar e prostração no contexto de infecção respiratória alta, apresentando frequentemente febre e diarreia. Os mais velhos referem também a sensação de plenitude aural e hipoacusia. Nos casos mais avançados podemos assistir a drenagem espontânea de otorreia mucopurulenta.

Para o diagnóstico são necessários e suficientes a febre e otalgia de instalação recente, com evidência de hiperemia timpânica na observação. O tímpano pode ainda apresentar edema, tornando-se mais espesso, pelo que pode não ser fácil distinguir a hiperemia, que pode ser apenas periférica (Figura 4.3). Por outro lado, se estivermos numa fase supurada, podemos observar a membrana timpânica opada, traduzindo a pressão do exsudado sobre o tímpano, o que pode igualmente dificultar a distinção da hiperemia. A otoscopia pneumática mostra um tímpano imóvel. A observação de otorreia no canal auditivo externo sem alterações do tegumento é inequívoca.

A otorreia surge quando o mucopus drena atravessando a membrana timpânica. A drenagem não depende do agente e não representa sinal de especial severidade. Ao contrário do intuitivo, a drenagem do pus leva ao alívio quase imediato da otalgia e da febre; quando tal não se verifica, deve suspeitar-se de envolvimento mastoideu ou de outro diagnóstico, por exemplo, otite externa.



FIG.4.3 Otite média aguda

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Os exames complementares de diagnóstico são habitualmente desnecessários, reservando-se para os casos especialmente severos ou resistentes à terapêutica conservadora. Nestes casos, podemos identificar bac-

teriemia na hemocultura, podendo a cultura com teste de sensibilidade antibiótica guiar a terapêutica. A amostra deve ser colhida antes de iniciar a terapêutica antibiótica, se possível, e de preferência em pico febril para majorar a probabilidade de identificar o agente causal. A terapêutica deve ser iniciada de imediato de forma empírica, e ser reorientada assim que se obtiverem resultados da cultura.

A colheita de otorreia e sua cultura tem o mesmo propósito de orientar a antibioterapia em casos de resistência à terapêutica inicial, embora nestes casos seja frequente o estudo revelar-se inconclusivo por contaminação.

Se houver evidência de outras infecções ou de patologia sistêmica, deve ser investigada patologia subjacente, designadamente a imunodeficiência ou doenças congênitas, como as discinesias ou a fibrose quística, como já referido.

A imagiologia fica reservada para a documentação de suspeita de complicação, como a mastoidite.

Evolução e Complicações

A maior parte dos casos de **otite média aguda recorrente** tem uma evolução benigna e resolve-se espontaneamente em 2 a 5 dias sem terapêutica, sem qualquer sequela relevante, podendo no entanto persistir um derrame estéril no ouvido médio, responsável por diminuição auditiva e sensação de plenitude aurial que pode persistir por meses. Se persistir por mais de três meses, diagnostica-se como **otite média crônica serosa** (Figura 4.4).

Se existir otorreia, a perfuração timpânica cicatriza em quase todos os casos sem qualquer consequência relevante. Nos poucos casos em que não encerrar ao final de seis meses, diagnostica-se como **otite média crônica sequelar**, devendo ser a situação corrigida oportunamente com uma timpanoplastia.

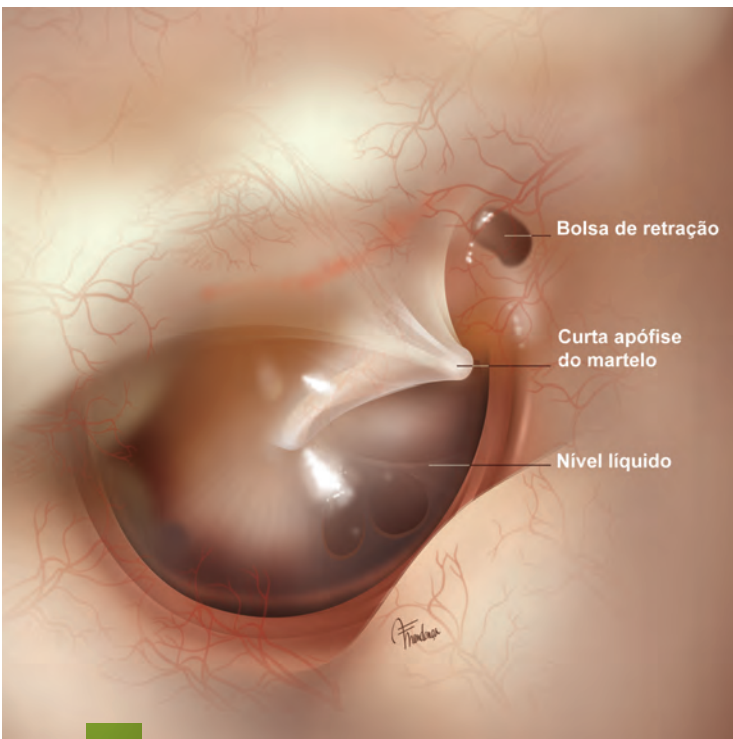


FIG.4.4 *Otite média serosa*

Em casos raros, a evolução pode estender o processo infeccioso além das fronteiras do ouvido médio, manifestando-se com paralisia facial, labirintite, trombose do seio lateral, meningite ou encefalite, ou até com sépsis. Nas crianças, estes quadros complicados são mais frequentes, por existir menor maturidade imunitária e maior permeabilidade das barreiras.

Diagnóstico Diferencial

» **otite externa:** casos de otalgia muito intensa com plenitude aurial e otorreia, particularmente em crianças mais velhas ou nos adultos em contexto de época balnear ou frequência de piscinas. A observação faz

a distinção, demonstrando o edema e hiperemia do tegumento no canal auditivo externo, extremamente doloroso ao toque e mesmo com a simples mobilização do pavilhão auricular.

- » **otite média crônica:** otorreia sem otalgia e sem febre, sem o contexto de infecção respiratória deve fazer suspeitar de otite média crônica.
- » **miringite bolhosa:** otalgia súbita de duração curta, plenitude aural, e síndrome gripal mas com febre baixa. O diagnóstico é feito por otoscopia com evidência de uma ou mais flictenas hemáticas no tímpano.
- » **dor irradiada:** otalgia sem queixas auditivas e sem alterações do tímpano deve fazer pensar em dor irradiada, frequentemente da articulação temporomandibular ou odontalgia. No adulto fumador, com hábitos alcoólicos, devem excluir-se tumores faríngeos ou bucais.

Tratamento

O tratamento inicial é controverso. Apesar de se dever presumir sempre como infecção ou sobreinfecção bacteriana (como vimos atrás), a evolução é muito frequentemente benigna, pelo que muitas normas de orientação clínica para os casos simples, em doentes diferenciados (ou em crianças com pais diferenciados) e com acesso fácil e rápido a cuidados de saúde, se recomenda apenas vigilância e tratamento inicial com anti-inflamatórios durante cerca de dois dias, vigiando-se a evolução. Se surgir evolução negativa, medica-se em conformidade. Outros adjuvantes não têm utilidade demonstrada, nomeadamente anti-histamínicos ou terapêutica intranasal (descongestionantes ou corticoides), a menos que haja queixas concomitantes neste território (ver em sinusites).

Antibioterapia: os antibióticos demonstram ser úteis apenas para encurtar a duração dos sintomas em cerca de 1/3 (ou seja: reduzir de três para dois dias

de evolução), sem efeito aparente nas taxas de complicações, recidiva ou recorrência. Se se optar por antibioterapia empírica, esta deve cobrir os agentes comuns na área de proveniência do doente, bem como a sensibilidade antibiótica previsível (por exemplo: uma infeção adquirida na creche ou em meio hospitalar é provavelmente resistente).

Terapêutica de primeira linha: amoxicilina **80-120mg/Kg/dia na criança; 1,5-4g dia no adulto em três tomas diárias** (e não duas) por melhor rentabilidade farmacocinética, com ou sem clavulanato. Habitualmente: **amoxicilina 80mg/Kg/dia**, na infeção por *Haemophilus* numa comunidade sem resistências.

Apresentação clínica agressiva, em criança proveniente de creche, muito provavelmente a *Pneumococcus* resistente, deve optar-se por **amoxicilina 100-120mg/Kg/dia** para ultrapassar essa resistência. Em alternativa: **cefixima 8mg/Kg/dia**.

Doentes alérgicos à penicilina, ou resistência à terapêutica inicial: pode recorrer-se às **quinolonas respiratórias - moxi ou levofloxacina** nos adultos. Nas crianças, se a “alergia” for duvidosa (a probabilidade de o ser de facto é baixa e, mesmo nesse caso, só raramente se verifica também com cefalosporinas), pelo que se pode recorrer a **cefalosporinas de 3ª geração - cefixima 8mg/Kg/dia em duas tomas**.

Se a alergia for inequívoca: **macrólide ou clindamicina** (para os *Pneumococcus*), associado a **cotrimoxazol** (para *Haemophilus*). Este tratamento deve ser mantido cerca de 7 a 10 dias, não havendo consenso sobre esta duração. Os macrólidos são pouco úteis em infeções ORL no nosso contexto pela elevada taxa de resistências.

Intolerância à via oral (por vómitos ou por má colaboração): pode recorrer-se à via intramuscular com **ceftriaxone**. Nos casos de resistência às terapêuticas referidas, deve procurar obter-se amostra para proceder a antibioterapia dirigida.

Em casos de apresentação mais severa, com renitência terapêutica, ou com evolução pejorativa com complicações, como a mastoidite, deve optar-se por drenagem cirúrgica, mesmo que tenha já havido otorreia.

Deve suspeitar-se de complicações sempre que a criança (mais raramente no adulto) apresentar: inflexão na evolução do quadro clínico, afundamento do humor, “ar séptico”, agravamento da febre, edema mastoideu, apagamento do sulco retroauricular e abdução do pavilhão auricular. Nestas circunstâncias, deve ser colocado um tubo transtimpânico de modo a manter-se a ventilação, permitindo a drenagem e diminuindo a probabilidade de recorrência.

Prevenção

A prevenção de novos episódios de **otite recorrente** inclui estratégias distintas, tais como a profilaxia antibiótica, as vacinas e imunoestimuladores e a cirurgia.

Antibioterapia profilática sugerida: **amoxicilina 20mg/Kg/dia em dose única**. Está demonstrado que reduz significativamente o número de episódios, no entanto, este benefício deve ser ponderado com a emergência de estirpes resistentes.

A **vacinação antipneumocócica** (atualmente com treze serotipos) tem vindo nos últimos anos a demonstrar eficácia na prevenção de infeções recorrentes, embora ainda não faça parte do Plano Nacional de Vacinação e o seu preço atual possa ser proibitivo para as famílias. Por outro lado, alguns autores chamam a atenção para a seleção de estirpes que podem proliferar por não ter competição, podendo ser seleccionadas estirpes com comportamentos diferentes, inclusive mais virulentas. Por outro lado, sabemos que estas vacinas não são desprovidas de complicações locais e sistémicas.

A **imunoestimulação** por lisados bacterianos tem sido utilizada para complementar a profilaxia. É constituída por fragmentos bacterianos que eventualmente são apre-

sentados ao nosso sistema imune com regularidade, aumentando a prontidão de resposta a uma possível infecção. A extensão do benefício desta estimulação continua um tema controverso, mas sendo a sua administração virtualmente desprovida de complicações, mantém-se como uma via importante de profilaxia.

Nos casos em que as restantes terapêuticas fracasaram, ou que apresentam um impacto importante na qualidade de vida, pela severidade ou pela frequência das infecções, ou por intolerância à terapêutica médica conservadora, opta-se pela solução cirúrgica. A principal opção é a **miringotomia com aplicação de tubos transtimpânicos** (Figura 4.5).

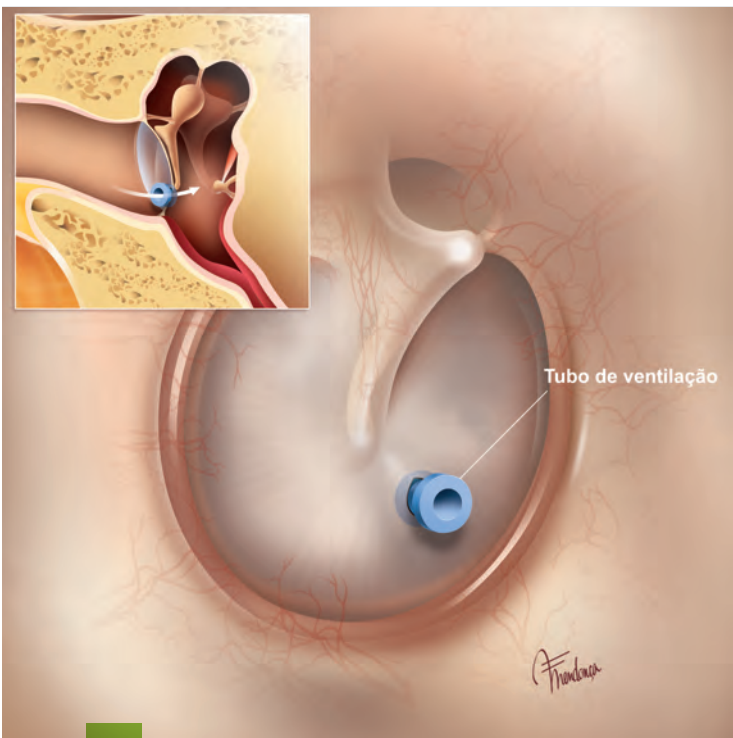


FIG.4.5 *Tubo de ventilação*

Estes tubos são milimétricos, e permitem o arejamento da caixa do tímpano, limitando o crescimento bacteriano. Por outro lado, se houver estase de secreções, esta pode drenar diretamente, não chegando a exercer pressão sobre o tímpano, e não causando dor. Assim, tem sido demonstrada menor frequência e menor severidade por episódio de otite média nos casos de otites médias recorrentes com tubo transtimpânico. O tubo mantém-se colocado cerca de seis meses a um ano, até ser naturalmente expulso, sendo raras as sequelas ou complicações desta cirurgia, realizada habitualmente em ambulatório, podendo o doente retomar a vida normal no dia seguinte. É frequente serem prescritos tampões para evitar a entrada de água nos ouvidos, com receio de que possam atravessar o tubo e causar infecção no ouvido. No entanto, têm sido cada vez mais os estudos que apontam em sentido oposto, demonstrando que a água só passa o tubo se houver pressão nesse sentido (por exemplo, se a criança mergulhar em profundidade), sendo seguro no banho ou enquanto nada à superfície da água. A razão para isto é que o tubo tem um calibre pequeno e é longo o suficiente para resistir à passagem de água. Na verdade, os próprios tampões de silicone têm sido apontados como causa de irritação da pele do canal, devendo ser evitados. Estas opções devem ser discutidas e esclarecidas com o cirurgião.

Este ganho imediato pode ser maximizado com a **adenoidectomia**, em que se remove a potencial obstrução mecânica, por um lado, e por outro se limita a exposição aos biofilmes de onde provêm as reinfeções, estando demonstrado um ganho a médio e longo prazo, com menor frequência de reinfeções. Esta cirurgia é igualmente bem tolerada, podendo ser feita em ambulatório, retomando-se a atividade normal no dia seguinte, sem restrições relevantes. Este benefício estende-se ainda se houver uma sinusite difícil de controlar, o que sucede frequentemente. A remoção da amígdala faríngea não está associada a

alterações imunitárias relevantes, não se observando, nos estudos publicados, modificação da incidência de outras infeções ou de alergias.

AMIGDALOFARINGITE RECORRENTE

Fisiopatologia e Epidemiologia

As “amígdalas” devem corretamente ser designadas por **amígdalas palatinas**, para as distinguir de outros tecidos amigdalinos, como as amígdalas faríngeas (“adenoides”) e a lingual, que constituem o anel de Waldeyer. Estes tecidos são constituídos por aglomerados linfóides com núcleos germinativos, cuja função é fundamentalmente o reconhecimento e apresentação dos antígenos estranhos ingeridos com os alimentos. Desta forma, apresentam uma superfície irregular com criptas, de modo a aumentar este contacto.

São colonizadas por diversas espécies bacterianas, aeróbias e anaeróbias, incluindo *Staphylococcus*, *Streptococcus* não hemolíticos, *Haemophilus*, *Lactobacilos*, *Bacteroides*, *Actinomyces*, entre outras. Estes, tal como inúmeros outros microrganismos, bactérias, vírus, parasitas e fungos, podem causar infeção. A infeção resulta da invasão do tecido, com proliferação do agente infeccioso causando resposta inflamatória. Como esta invasão se dá em profundidade, muitas vezes o agente infeccioso não é identificável à superfície. Este facto é suportado por estudos que documentam a diferença de identidade entre as culturas de tecido amigdalino vs. a cultura de zaragatoas de superfície. O mesmo justifica a baixa sensibilidade ou especificidade dos testes de diagnóstico estreptocócico rápido.

Tradicionalmente, tem-se atribuído ao aspeto da amígdala infetada um valor etiológico, presumindo-se frequentemente infeção bacteriana quando se observa exsudado purulento. Atualmente, sabe-se que não existe relação entre este aspeto e o agente causal, podendo

apresentar-se purulento em infecções virais e vice-versa. Desta forma, a terapêutica não deve ser decidida pelo aspeto, como veremos adiante.

Vírus mais comuns: adenovírus, rinovírus, reovírus, vírus sincicial respiratório, influenza e parainfluenza; na maioria das vezes causam infecção autolimitada, em continuidade com a faringe e causando frequentemente quadros sistémicos.

OUTROS AGENTES

Vírus Epstein-Barr: causa inflamação amigdalina num contexto sistémico de infeção do tecido linfoide e, por isso, merece consideração especial. Neste caso, a amigdalite é indistinta das restantes e pode apresentar-se com placas ulceronecróticas ou com purulência, e deve sempre constituir diagnóstico diferencial. O diagnóstico é indicado laboratorialmente por linfocitose (superior a 50%) com monocitose, que na verdade é constituída por linfócitos atípicos que parecem monócitos, e por isto se designa também por **mononucleose**. O diagnóstico pode ser confirmado com elevado grau de segurança com testes como “Monotest” e Reação de Paul-Bunnell (pesquisa de anticorpos heterófilos). Transmite-se pela saliva e é muito comum, em particular na infância e adolescência. Apresenta sempre manifestações sistémicas e pode ser acompanhada por hepatoesplenomegalia, com risco de complicações, pelo que se recomenda frequentemente o repouso.

Coxsackie vírus: é menos frequente, mas mais importante pelas manifestações sistémicas associadas. Causa a chamada **herpangina**, inflamação amigdalina com vesiculações, mais comum em crianças. Estas infecções são frequentemente sobreinfetadas por bactérias, o que condiciona as decisões terapêuticas, como veremos.

Infeções fúngicas: podem ser observadas também frequentemente infecções fúngicas, em particular a candidíase, que apresenta sobre a zona de hiperemia diversas

placas brancas que se destacam com dificuldade, deixando um leito friável.

Infeções bacterianas: a mais importante e mais frequente é a causada por *Streptococcus* β -hemolíticos. Mais frequente na infância, é também causa de complicações sistêmicas como a **escarlatina, a febre reumática, a glomerulonefrite pós-estreptocócica e alterações neuropsiquiátricas autoimunes na infância (PANDAS)**. Este risco de complicações (cerca de 3% na população pediátrica) e a relativa frequência deste agente nesta população, orientam a decisão terapêutica no sentido de se considerar como terapêutica inicial a antibioterapia, como veremos abaixo.

Outras bactérias que podem causar amigdalites: as espiroquetas que causam amigdalite necrosante assimétrica, pouco dolorosa com discretas manifestações regionais (pequena adenopatia) e num contexto de má higiene oral. Designa-se por **Angina de Vincent** e trata-se simplesmente com amoxicilina e higiene oral, com excelente prognóstico, apesar do aspeto; deve fazer-se o diagnóstico diferencial com um eventual tumor se não houver resposta à terapêutica antibiótica.

Outra infeção bacteriana temida é a **difteria**, apesar da vacinação. Neste caso, as amígdalas apresentam-se com um exsudado acinzentado em grandes placas, dificilmente destacável, com leito hemorrágico, e que, se se estender ao vestíbulo laríngeo, causa compromisso da via aérea. A imunidade da vacinação extingue-se, pelo que se recomenda a revacinação em períodos de 10 anos. O diagnóstico é rápido, feito no exsudado faríngeo com coloração *gram* que identifica diretamente e rapidamente os bacilos. O tratamento deve ser imediato, mesmo sem aguardar confirmação, com antitoxina e penicilina em dose alta.

A *Neisseria gonorrhoeae* é sexualmente transmissível e pode ser causa de uma amigdalofaringite vulgar. O tratamento é feito com penicilina.

Menos vulgar é o *Treponema pallidum*, também sexualmente transmissível, causando úlceras isoladas, habitualmente pouco dolorosas, em pequenas máculas exsudativas nas lesões secundárias. O tratamento é feito com penicilina.

Clínica e Diagnóstico

O diagnóstico é feito pela observação direta, procurando-se hiperemia amigdalina no contexto de quadro de odinofagia e disfagia com febre.

O quadro clínico é diversificado, mas envolve sempre, em maior ou menor grau: odinofagia, disfagia, frequentemente com febre, mais alta em infecções bacterianas ou nas infecções por alguns vírus, como os *Coxsackie*. Raramente surge inflamação isolada das amígdalas, devendo por isso mais corretamente ser designada por **amigdalofaringite**. Podem surgir petéquias palatinas, como na mononucleose. Por vezes a voz pode mudar de tonalidade, correspondendo ao volume ocupado pelas amígdalas hipertrofiadas ou por um espasmo dos músculos faríngeos ou palatinos, causados pela inflamação. Por vezes, esta modificação da voz é sinal de formação de coleção abcedada periamigdalina. Em algumas infecções bacterianas (como nas estreptocócicas) é comum observarem-se adenopatias cervicais importantes, mas estas podem igualmente surgir em infecções virais, tipicamente na mononucleose.

O aspeto das amígdalas (Figura 4.6) não é identificativo do agente, podendo ser purulento em infecções virais e apenas eritemático em infecções bacterianas, pelo que não deve ser utilizado para orientação terapêutica.

A maioria dos autores considera como **amigdalite recorrente** a ocorrência de 6 episódios no último ano, 4 episódios por ano nos últimos dois anos, ou 3 por ano em três anos consecutivos, com cura evidente entre as crises.

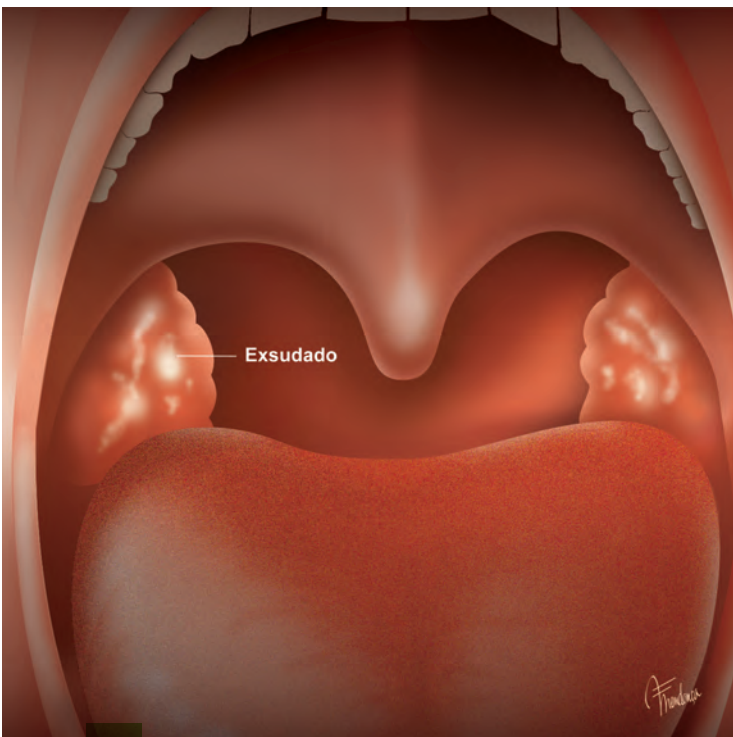


FIG.4.6 Amigdalite

Diagnóstico Diferencial

Deve ser distinguido da **amigdalite crônica** em que a inflamação é persistente durante semanas apesar da terapêutica, e corresponde a uma infecção polimicrobiana mista com aeróbios e anaeróbios. Nestas circunstâncias, devemos procurar outros fatores, como o refluxo faringolaríngeo ou agentes externos, como o fumo de tabaco, que causam a irritação persistente da faringe.

É frequente também confundir a presença inocente de amigdalólitos (“caseum” amigdalino) que não são mais do que restos alimentares acumulados nas criptas amigdalinas e que podem causar halitose quando são

expelidos, habitualmente sob a forma de pequenos grãos fétidos. Em casos excepcionais podem ser volumosos e causar sensação de corpo estranho.

Pode ainda surgir dor faríngea de origem muscular (na “parede” faríngea), habitualmente assimétrica, localizada, sem febre e sem outro contexto relevante, e com uma observação aparentemente normal, sem hiperemia ou exsudado. Outro exemplo de dor da parede é a **síndrome de Eagle**, em que se observa uma apófise estiloideia proeminente que pode ser dolorosa exatamente sob a amígdala palatina.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

É recomendável, quando acessível, a realização de hemograma para rastrear uma eventual mononucleose. Neste caso, observa-se na fórmula leucocitária linfocitose superior a 50%, com monocitose que é constituída por linfócitos atípicos. Nesta circunstância são desnecessários antibióticos, sendo a terapêutica sintomática.

A identificação por teste estreptocócico rápido (por ELISA) é cara e não sensível, sobretudo porque não existe identidade entre a flora encontrada à superfície e aquela em profundidade. Da mesma forma, a cultura de zaragatoa é igualmente inespecífica e demorada. Por estes motivos (custo e demora vs. baixa especificidade) tem sido desaconselhada a realização destes testes.

Em casos em que a clínica é muito sugestiva, com dor importante, disfagia e febre, mas as amígdalas palatinas aparentam estar normais, deve ser feita uma laringoscopia para observação da amígdala lingual, podendo tratar-se de amigdalite lingual.

Como em todas as infeções complicadas das VAS, podemos identificar bacteriemia na hemocultura, podendo a cultura com teste de sensibilidade antibiótica guiar a terapêutica. Devemos ter o cuidado de colher a amostra antes de iniciar a terapêutica antibiótica e de preferência em pico febril, para majorar a probabilidade de identificar

o agente causal. Nestes casos severos, deve iniciar-se a terapêutica de forma empírica logo após a colheita e reorientar assim que se obtiverem resultados.

Em casos de suspeita de coleção abcedada, deve ser realizada tomografia computadorizada para documentar a localização e extensão e planejar drenagem cirúrgica.

Evolução e Complicações

A evolução de uma amigdalite não tratada pode ser grave, com desfecho potencialmente fatal, o que justifica a atenção que se tem dado à antibioterapia precoce e à resolução cirúrgica. As complicações podem ser classificadas em não supurativas ou supurativas.

» **complicações não supurativas:** advêm de um mecanismo que se presume autoimune, não sendo causado pela bactéria ou por toxinas, mas antes por ativação do sistema imune causando um reconhecimento cruzado e autoantígenos. Incluem a escarlatina, a febre reumática, a glomerulonefrite pós-estreptocócica e alterações neuropsiquiátricas autoimunes na infância (PANDAS). O seu tratamento pode ser difícil. Foi a intervenção com antibioterapia precoce, difundida desde há muitos anos, que transformou estas manifestações em raras.

» **complicações supurativas:** continuam a ser importantes e incluem as coleções abcedadas periamigdalinas, parafaríngeas, ou cervicais profundas. Estas complicações devem ser suspeitadas se, depois de um quadro comum de queixas faríngeas, surge, após uma aparente melhoria, uma recrudescência importante com queixas assimétricas e sinais sistémicos importantes, como *trismus* ou dor cervical. Sempre que se suspeita deste diagnóstico, deve ser realizada TC para confirmação e, nesse caso, deve ser prontamente drenado cirurgicamente, pois a evolução potencialmente fatal (por compromisso da via aérea ou por extensão ao mediastino) é muito frequente, apesar de tratamento médico agressivo.

Tratamento

Devem ser consideradas as particularidades da população infantil, pela maior frequência da infecção por *Streptococcus* β -hemolíticos e pelo elevado risco de complicações não supurativas (3%), pelo que nas crianças, o diagnóstico de amigdalite deve impor de imediato a terapêutica antibiótica, por oposição a numerosas outras infecções comuns nestas idades (como as otites ou sinusites).

Outra consideração importante é que antes de escolher antibioterapia deve ser excluída, se possível, a infecção pelo Vírus Epstein-Barr, não só porque nesse caso pode ser desnecessária, como também porque pode ocorrer exantema associado ao uso da penicilina (reação de Herxheimer), e que pode ser classificado erradamente, como alergia. Esta é uma das justificações para a grande discrepância encontrada entre as “alergias à penicilina”, reportadas na infância, e a incidência de verdadeira alergia, que é muito rara.

A escolha do antibiótico deve ainda considerar a presença muito frequente de copatogêneos no interior do tecido amigdalino. Em cerca de 3/4 das amígdalas estudadas são identificadas inúmeras estirpes bacterianas não patogêneas, sendo apenas comensais, mas que são frequentemente produtoras de β -lactamases, como por exemplo os *Staphylococcus* e os *Haemophilus*, que tornam a penicilina ineficaz, mesmo que o agente causal da amigdalite seja sensível, e mesmo que a penicilina penetre no tecido infetado.

Cefuroxime: antibiótico que cobre bem as estirpes comuns (incluindo copatogêneos), penetra bem na mucosa faríngea, é bem tolerado por crianças, existe em formulação líquida e é barato. Deve ser administrado na dose de **30mg/Kg/dia, em duas tomas, com alimentos (melhor absorção), durante 10 dias**. Se houver suspeita de coinfeção com anaeróbios, pode ser associado **metronidazol**.

Uma alternativa de primeira linha pode ser a **cefixima**. Os **macrólidos** são pouco úteis em infecções ORL no nosso contexto pela elevada taxa de resistências.

Em casos de intolerância, renitência ou alergia documentada, podemos recorrer à **clindamicina**. A **amoxicilina, em dose alta**, pode ser uma opção **apenas associada a clavulanato**, embora este tenha uma penetração errática nesta mucosa, pelo que não deve ser a primeira opção.

Em crianças (ou adultos) que não tolerem a via oral (por vômitos ou por má colaboração) pode recorrer-se à via intramuscular com **ceftriaxone** (a penicilina é também uma alternativa, embora com menor eficácia, pela existência de copatogêneos, como já referido). Nos casos de resistência às terapêuticas referidas, deve procurar obter-se hemocultura em pico febril para proceder a antibioterapia dirigida.

Em casos de apresentação mais severa, com renitência terapêutica, ou com evolução pejorativa com compromisso da via oral, deve optar-se por **terapêutica endovenosa em internamento**, com vigilância de eventuais complicações, nomeadamente abscessos, que devem ser drenados. Deve suspeitar-se de complicação se a criança (ou o adulto) apresentar uma inflexão na evolução com afundamento do humor, “ar séptico”, agravamento da febre, *trismus* ou rigidez cervical.

Pode associar-se à antibioterapia **anti-inflamatórios e/ou corticoides** se o quadro clínico ou as queixas forem importantes.

A **dieta** deve ser fria e líquida para reduzir a inflamação, enquanto houver odinofagia.

Prevenção

A prevenção de novos episódios de amigdalite recorrente pode passar por estratégias distintas, incluindo a profilaxia antibiótica, as vacinas e imunostimuladores e a cirurgia.

Antibioterapia profilática sugerida: **amoxicilina 20mg/Kg/dia em dose única**, ou **penicilina** intra-muscular mensal, estando demonstrado que reduzem significativamente o número de episódios. No entanto, este benefício deve ser ponderado com a emergência de estirpes resistentes.

A **imunoestimulação** por lisados bacterianos tem sido utilizada para complementar a profilaxia. É constituída por fragmentos bacterianos que eventualmente são apresentados ao nosso sistema imune com regularidade, aumentando a prontidão de resposta a uma possível infecção. A extensão do benefício desta estimulação continua um tema controverso, mas sendo a sua administração virtualmente desprovida de complicações, continua a ser uma via importante de profilaxia.

Amigdalectomia: em casos de amigdalite recorrente, isto é, a ocorrência de 6 episódios no último ano, 4 episódios por ano nos últimos dois anos, ou 3 por ano em três anos consecutivos, com cura evidente entre as crises e por serem graves e frequentes as complicações sistêmicas, a **amigdalectomia** é a opção mais adequada. É bem tolerada, podendo ser feita em regime de ambulatório e as complicações são extremamente raras. No entanto, o período pós-operatório é habitualmente doloroso durante cerca de uma semana. É recomendada por ser uma intervenção simples e com um benefício importante - a proteção das complicações sistêmicas, frequentes no contexto de amigdalites recorrentes na infância. A remoção da amígdala palatina não está associada a alterações imunitárias relevantes, não se observando, em estudos publicados, modificação da incidência de outras infecções ou de alergias.

RINOSSINUSITES E RINOFARINGITES

Fisiopatologia

O termo **sinusite** refere-se genericamente à inflamação da mucosa que cobre o interior dos seios perinasais. A designação correta deve ser de **rinossinusite** por haver

continuidade anatómica e funcional entre as estruturas cobertas pelo mesmo epitélio. Sempre que há inflamação na fossa nasal esta transmite-se à mucosa sinusal.

A fisiopatologia da sinusite é, em muitos aspetos, semelhante e interligada com a da otite média aguda, não só por continuidade da mucosa respiratória, mas por terem a mesma arquitetura. De facto, quer os seios perinasais quer o ouvido médio são cavidades arejadas por estreitos canais de drenagem. Os agentes infecciosos são sobreponíveis e os tratamentos também se assemelham.

Os seios perinasais são cavidades arejadas através de pequenos *ostia*, que drenam para a fossa nasal, maioritariamente através do meato médio (Figura 4.7).

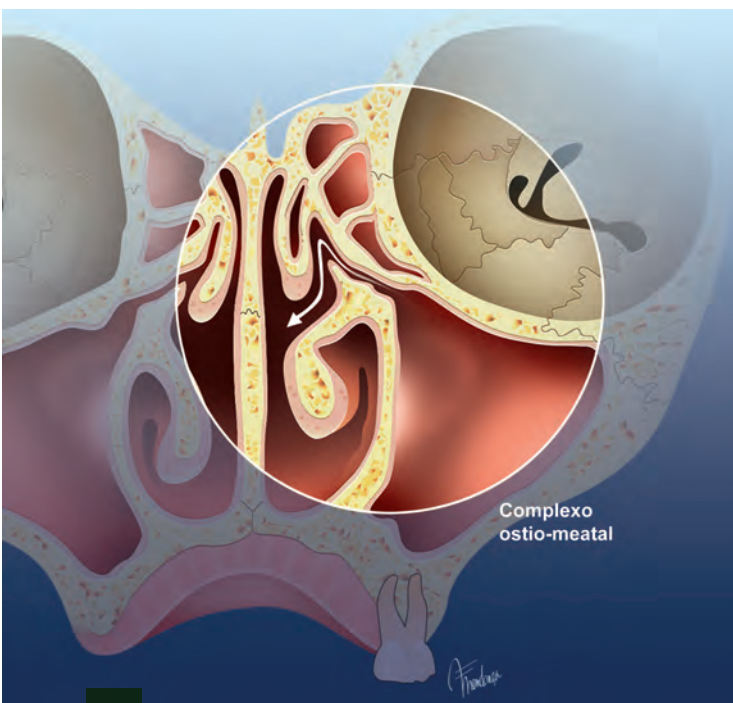


FIG.4.7 *Complexo ostio-meatal*

São cobertos por epitélio do tipo respiratório (colunar pseudoestratificado, com células caliciformes produtoras de muco) estéril, isto é: sem colonização bacteriana em circunstâncias fisiológicas. O *ostium* deve permitir a drenagem do muco produzido no seio e, no sentido inverso, mantém o arejamento do seio, limitando o crescimento bacteriano. Se houver compromisso da drenagem do muco, ou se não permitir a ventilação, ocorre estase de muco e diminuição da pressão, com criação de condições ótimas para a proliferação bacteriana. Esta função depende de diversos fatores. A obstrução anatômica é comum e pode ser causada simplesmente por defeitos esqueléticos da fossa nasal ou por edema inflamatório da mucosa, associado por exemplo a infecções.

Por outro lado, os *ostia* nos seios não estão orientados de modo a permitirem uma drenagem gravítica, que de resto não funcionaria em todas as posições. É o epitélio ciliado que o providencia, estando determinada a orientação do batimento do tapete ciliar nos seios em direção ao *ostium*. Este mecanismo depende muito da integridade do epitélio, mas também da consistência e fluidez do muco: muco muito abundante ou muito fluido ou, pelo contrário, muito espesso, não é propulsionado pelos cílios, causando estase. Em consequência, o muco fica retido em condições ótimas para o crescimento bacteriano. Os agentes infecciosos vão contribuir para o agravamento da inflamação, causando um ciclo vicioso com mais secreção de muco, edema e reação inflamatória, até eventualmente provocar a supuração com preenchimento da cavidade com pus.

A maior parte das infecções sinusais são causadas por **vírus** como os adenovírus, os rinovírus, reovírus, vírus sincicial respiratório, influenza e parainfluenza, provocando infecção autolimitada, mas proporcionando condições para sobreinfecção bacteriana.

As **bactérias** mais frequentemente isoladas são semelhantes às da otite média aguda (por ordem decrescente de prevalência):

- » *Streptococcus pneumoniae*;
- » *Haemophilus influenzae*;
- » *Moraxella catarrhalis*.

O seu comportamento é distinto, sendo o *Pneumococcus* habitualmente caracterizado por formas mais invasivas de infeção, por oposição ao *Haemophilus*. A *Moraxella*, apesar de ser relativamente comum, tem vindo a ser encarada como oportunista, mais do que como agente causal.

Estes conhecimentos podem ajudar à escolha de antibioterapia empírica, conhecendo-se o padrão de resistência habitual na comunidade de origem. Por exemplo, é frequente o *Pneumococcus* ser resistente por diminuição da sensibilidade às penicilinas e não por produzir β -lactamases. Esta resistência é ultrapassada por doses mais altas de penicilinas, pelo que se estivermos perante uma infeção particularmente agressiva, suspeitamos de infeção pneumocócica optando por um antibiótico com dose alta de amoxicilina.

A identificação pode ser feita no pus do ouvido, que se pode colher por zaragatoa no meato médio, que apresenta uma boa identidade com o pus dentro do seio, embora raramente se faça, estando reservada para os casos especialmente severos ou recidivantes.

Ao contrário do que habitualmente se diz, a criança nasce já com seios perinasais que não apresentam a forma definitiva nessa altura. Desenvolvem-se ao longo dos anos até à adolescência (Figura 4.8). Nascemos com os seios etmoidais e maxilares já parcialmente formados, que se vão alargando depois do nascimento, enquanto os esfenoidais e frontais só aparecem em regra alguns anos depois. Na verdade, o diagnóstico comum na po-

pulção pediátrica de “adenoidite”, feito pela observação de rinorreia posterior, não tem muito sentido. Os adenoides não produzem muco e, para terem uma purulência suficiente para drenar em abundância pela faringe, teriam manifestações de dor importante, com alterações inflamatórias que estariam em continuidade com a restante parede faríngea (já que ao contrário das amígdalas, este tecido amigdalino não possui uma cápsula ou qualquer outra fronteira anatômica com o tecido linfóide que cobre toda a restante parede faríngea). O muco purulento, que frequentemente se observa na faringe destas crianças, tem proveniência sinusal e é uma manifestação da sinusite.

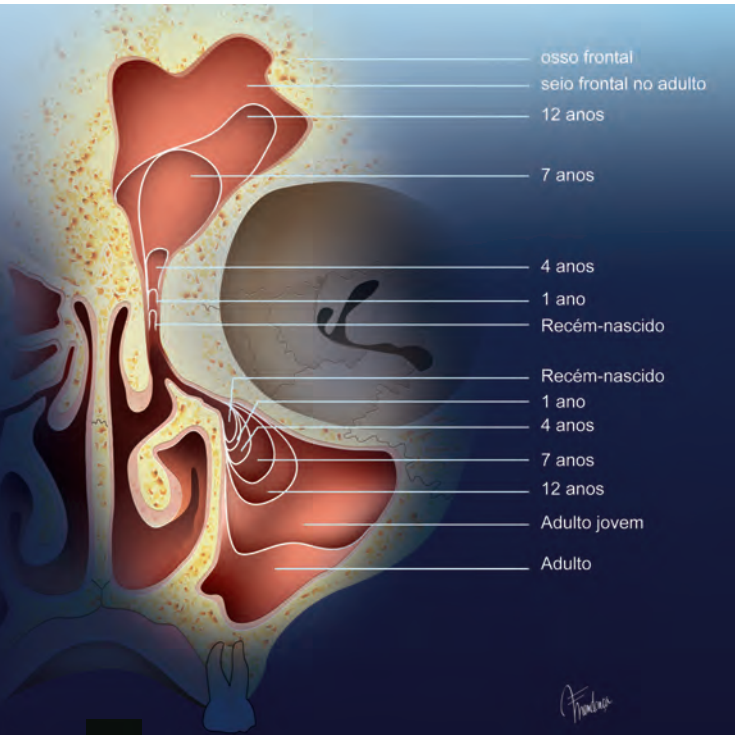


FIG.4.8 *Desenvolvimento dos seios perinasais*

Tal como na otite média aguda, o papel da amígdala faríngea na sinusite permanece controverso. Os estudos prospetivos evidenciam que, a médio prazo, a adenoidectomia diminui a taxa de recorrência e a taxa de complicações em crianças, provavelmente devido à eliminação do reservatório infeccioso que esta estrutura pode constituir.

Epidemiologia e Classificação

A **sinusite aguda** é uma das patologias que mais frequentemente exigem antibioterapia em ambulatório e uma das causas mais frequentes de ausência laboral. A definição de sinusite aguda depende da presença dos critérios de diagnóstico (ver abaixo) durante um período inferior a 12 semanas.

Chama-se **sinusite recorrente** sempre que se verificam mais de três episódios nos últimos seis meses, ou mais de quatro no último ano, com evidência de completa resolução intercristica de sinais e sintomas. Não deve ser confundida com **sinusite crónica com agudizações**, em que não há uma completa cura, e que deve ser suspeitada se o intervalo for curto (inferior a um mês).

Os fatores de risco mais comuns para estas infeções são os mesmos das otites e faringites, visto que a mucosa respiratória reveste os diferentes compartimentos das vias aéreas e comporta-se de forma semelhante nos diversos andares do aparelho respiratório.

Patologias que causem alteração do mecanismo mucociliar do epitélio respiratório, como as discinesias primárias ou secundárias, ou alterações da fluidez do muco, como a fibrose quística, levam a estase de secreções, o que facilita a recorrência de infeções.

Clínica e Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido na presença de um quadro clínico constituído por dois ou mais dos seguintes sintomas:

- » obstrução nasal;
- » rinorreia;
- » presença de cefaleia facial (ou sensação de pressão) ou hiposmia, sendo obrigatória a presença de rinorreia e de obstrução nasal.

Ao exame objetivo deve ser identificado o edema ou mucopus (observação direta com endoscópio) e a confirmação imagiológica será realizada com TC (Figura 4.9).



FIG.4.9 TC dos seios perinasais - sinusite maxilar bilateral

Muitas vezes, este quadro acompanha-se de halitose ou sintomas sistêmicos com febre baixa ou fadiga, e, muito frequentemente na criança, por tosse.

Como em outras doenças das Vias Aéreas Superiores, podemos identificar bacteriemia na hemocultura, podendo a cultura com teste de sensibilidade antibiótica guiar a terapêutica.

A colheita de mucopus meatal e a sua cultura tem também o propósito de orientar a antibioterapia em casos de renitência à terapêutica inicial.

Se houver evidência de outras infeções ou de patologia sistêmica, deve ser investigada patologia subjacente, designadamente a imunodeficiência ou doenças congénitas, como as discinesias ou a fibrose quística, como já referido.

Em alguns casos, a sinusite pode ser a causa de agudização de doenças respiratórias crónicas, como a asma, pelo que a prevenção da recorrência é muito importante.

Evolução e Complicações

A maior parte dos casos de **sinusite aguda** tem uma evolução benigna e resolve espontaneamente em duas semanas, sem complicações e com terapêutica anti-inflamatória.

Se não tratada, pode ocorrer sobreinfeção que se suspeita se a evolução não for favorável por um período superior a 5 dias, ou se se mantiverem as queixas durante um período superior a 10 dias. Nestas circunstâncias, recomenda-se tratamento antibiótico.

Em casos excepcionais, podem surgir complicações da sinusite por extensão à órbita (abscesso subperiósteo, celulite) (Figura 4.10), extensão endocraniana (abscesso, meningite, trombose do seio cavernoso) ou sépsis. Estas complicações são mais frequentes nas crianças.

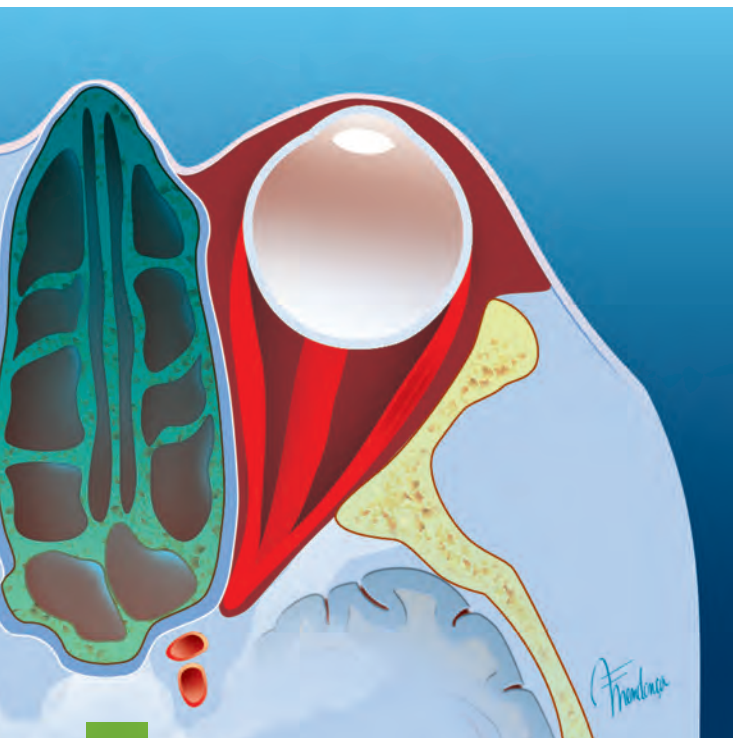


FIG. 4.10 *Complicações das sinusites - celulite orbitária*

Diagnóstico Diferencial

Corpo estranho nasal: na criança, a presença de rinite e obstrução nasal é, até prova em contrário, indicativa da presença de um corpo estranho nasal.

Tumores nasossinusais: causam igualmente obstrução nasal e rinite frequentemente unilateral, por vezes com dor mais intensa e com outras manifestações, como *epistaxis* inaugural. Em estados mais avançados podem ocorrer alterações da visão por invasão da órbita.

Cefaleias médio-faciais: manifestam-se com sensação de pressão na face pelo que deve ser feito o diagnóstico

diferencial; o diagnóstico é presumido depois da observação endoscópica excluir edema ou mucopus e a TC não revelar alterações.

Tratamento

O objetivo da terapêutica é restaurar a drenagem e o arejamento sinusal, erradicar agentes infecciosos e prevenir complicações.

Tratamento inicial: tal como para a otite média aguda, a probabilidade de resolução espontânea é muito elevada, neste caso superior a 70%, pelo que o tratamento inicial, na ausência de complicações ou de sintomas severos, é sempre com **anti-inflamatório e corticoide tópico**, tendo sido demonstrada uma eficácia sobreponível à da terapêutica antibiótica; deve ser escolhido de acordo com a potência relativa e com a disponibilidade sistêmica. As moléculas mais recentes são razoavelmente seguras, e estão aprovadas acima dos dois anos, sendo os efeitos secundários negligenciáveis. O objetivo do uso do corticoide tópico é aliviar o edema inflamatório que oblitera a drenagem meatal ou dos *ostia*, repermeabilizando a drenagem e repondo o arejamento sinusal.

Antibioterapia: nos casos sugestivos de infeção bacteriana (ver acima) podemos optar por antibioterapia, sabendo que em cerca de 75% dos casos os agentes são *Pneumococcus* ou *Haemophilus*. As escolhas antibióticas são sobreponíveis às da otite média aguda, já que os agentes são os mesmos. Se se optar por antibioterapia empírica, esta deve cobrir os agentes comuns na área de proveniência do doente, bem como a sensibilidade antibiótica previsível (por exemplo, uma infeção adquirida na creche ou em meio hospitalar é provavelmente resistente).

Antibioterapia de primeira linha: amoxicilina 80-120mg/Kg/dia na criança, ou 1,5-4g dia no adulto em três tomas diárias (e não duas) para melhor rentabilidade

farmacocinética, com ou sem clavulanato. Por exemplo, pode optar-se por **amoxicilina 80mg/Kg/dia**, se há suspeita de infeção de *Haemophilus* de uma comunidade sem resistências.

Nos casos que cursam com clínica agressiva, em criança proveniente de creche, muito provavelmente a *Pneumococcus* resistente, deve optar-se por **100-120mg/Kg/dia** para ultrapassar essa resistência.

Uma boa alternativa será a **cefixima 8mg/Kg/dia**.

Para os alérgicos a penicilinas, ou para a resistência a terapêutica inicial, as **quinolonas respiratórias (moxi ou levofloxacina)** nos adultos são a opção. Nas crianças, se a “alergia” for duvidosa, a probabilidade de o ser de facto é baixa e, mesmo nesse caso, só raramente se verifica também com cefalosporinas, pelo que se pode recorrer a **cefalosporinas de 3ª geração - cefixima 8mg/Kg/dia (em duas tomas)**.

Se a alergia for inequívoca, deve ser utilizado como alternativa um **macrólide** ou a **clindamicina** (para os *Pneumococcus*), em associação com **cotrimoxazol** (para *Haemophilus*). Estes tratamentos devem ser prolongados cerca de 7 a 10 dias, não havendo consenso sobre esta duração. Os macrólidos são pouco úteis em infeções ORL no nosso contexto pela elevada taxa de resistências.

Em crianças que não tolerem a via oral (por vômitos ou má colaboração) pode recorrer-se à via intramuscular com **ceftriaxone**. Nos casos de resistências às terapêuticas referidas, deve procurar obter-se amostra para proceder a antibioterapia dirigida.

Na fase aguda, **os vasoconstritores** podem ser úteis, favorecendo a resolução rápida do edema e melhorando a distribuição dos corticoides tópicos. Na presença de sintomas ou antecedentes sugestivos de alergia, esta deve ser tratada agressivamente com **anti-histamínicos**.

Nos casos mais severos pode ser necessário recorrer a **corticoterapia sistêmica** para alívio mais rápido dos sintomas e melhor penetração dos antibióticos.

Em casos de renitência terapêutica ou com evolução pejorativa com complicações, deve optar-se por **drenagem cirúrgica**. Deve suspeitar-se de complicação, se a criança (mais raramente o adulto) apresentar uma inflexão na evolução com edema periorbitário, afundamento do humor, “ar séptico” e agravamento da febre.

Prevenção

A prevenção de novos episódios de sinusite recorrente pode incluir estratégias distintas, como a terapêutica anti-inflamatória, a profilaxia antibiótica, as vacinas e imunostimuladores e a cirurgia.

Em casos de doença respiratória crônica, como a asma, a prevenção de episódios recorrentes é muito importante, porque a sinusite aguda atua como iniciador da crise a jusante, a nível brônquico ou pulmonar.

Assim, o elemento mais importante na prevenção de novos episódios é a **corticoterapia tópica de longa duração em inalador**, tal como para a asma, de modo a controlar a severidade da nova crise ou mesmo evitá-la completamente. O corticoide inibe a formação do edema inflamatório que oblitera o meato médio ou cada *ostium*, mantendo-os permeáveis, bloqueando o início do ciclo vicioso da obstrução com estase de secreções.

As **lavagens com soluções iso ou hipertônicas** (ou quaisquer outras) não são úteis em prevenção, ou seja quando não há queixas, ao contrário do que vemos tantas vezes recomendado, sobretudo em crianças. Na verdade, podem mesmo ser prejudiciais, por causarem disrupção do mecanismo de transporte ciliar.

Na presença de sintomas sugestivos de alergia, como esternutos ou prurido nasal, esta deve ser tratada agressivamente com **anti-histamínicos**, para evitar que

em crise o edema da reação alérgica oblitere o meato médio, constituindo um *pivot* que inicie o ciclo vicioso da infecção sinusal.

Devem ser evitados agentes irritantes, em particular a água da piscina, que por ser hipotônica e por conter substâncias irritantes e microrganismos em suspensão, constitui um poderoso irritante nasal. Da mesma forma, a utilização abusiva de **vasoconstritores** é prejudicial por causar alterações tróficas importantes no epitélio e anular o controlo vascular do ciclo nasal, agravando o problema a médio prazo.

Pode igualmente recorrer-se a **antibioterapia profilática**, sendo sugerida a **amoxicilina 20mg/Kg/dia em dose única diária**, estando demonstrado que reduz significativamente o número de episódios. No entanto, este benefício deve ser ponderado com a emergência de estirpes resistentes.

A **vacinação antipneumocócica** (atualmente com treze serotipos) tem vindo nos últimos anos a demonstrar eficácia na prevenção de infeções recorrentes, embora ainda não faça parte do Plano Nacional de Vacinação (o preço atual pode ser proibitivo para as famílias). Por outro lado, alguns autores chamam a atenção para a seleção de estirpes que podem proliferar por não ter competição, levando à seleção de estirpes com comportamentos diferentes (até mais virulentas), e para as complicações locais e sistémicas destas vacinas.

A **imunoestimulação por lisados bacterianos** tem sido utilizada para complementar a profilaxia, aumentando a prontidão de resposta a uma possível infecção. A extensão do benefício desta estimulação continua um tema controverso, mas sendo a sua administração virtualmente desprovida de complicações, continua a ser uma via importante de profilaxia.

Cirurgia: em crianças em que as terapêuticas fracassaram ou em que existe um impacto importante na qualidade de vida (pela severidade e/ou pela frequência das infecções) ou ainda por intolerância à terapêutica médica, pode optar-se pela cirurgia. A principal opção é a **adenoidectomia**, em que se remove a potencial obstrução mecânica, por um lado, e por outro se limita a exposição aos biofilmes de onde provêm as reinfeções, estando demonstrado um ganho a médio e longo prazo, com menor frequência de reinfeções.

Se a adenoidectomia não for suficiente, pode proceder-se posteriormente a outros tipos de **cirurgia mais invasiva**, no sentido de tornar a anatomia da fossa nasal mais favorável, com um meato médio mais amplo, *ostia* mais permeáveis, ou ainda para corrigir eventuais alterações anatómicas desfavoráveis.

No adulto, estas técnicas constituem as primeiras opções cirúrgicas, já que a adenoidectomia não tem cabimento. Atualmente, são realizadas por **via endonasal** com recurso a endoscópio, com mais segurança e seletividade, com menor tempo cirúrgico e melhor tolerância do período pós-operatório.

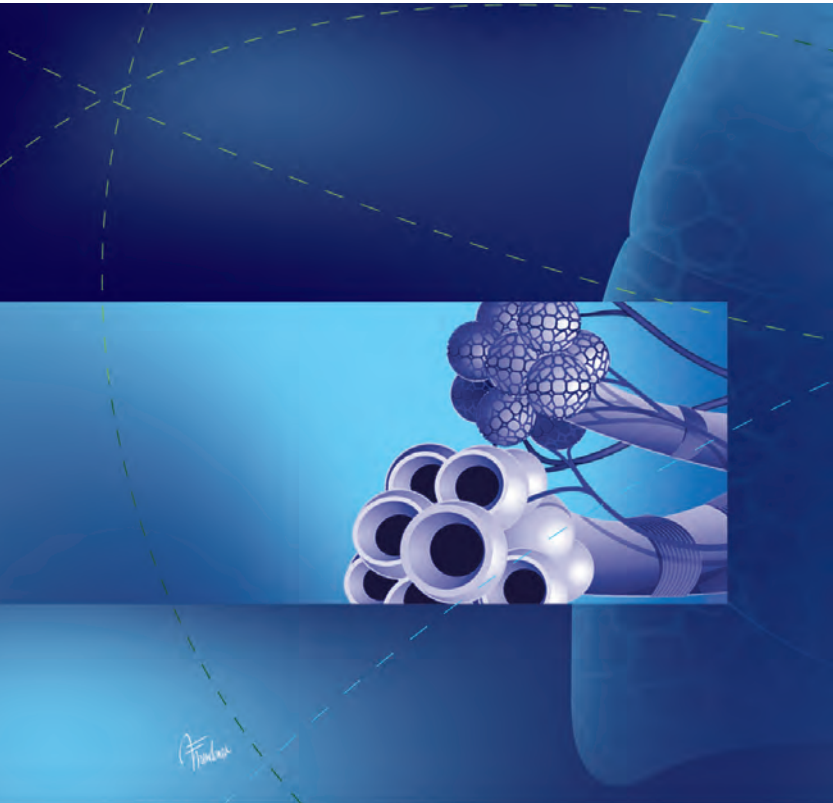
BIBLIOGRAFIA

- › EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ. *Rhinology*. 2012 Mar;50(1):1-12.
- › Chronic recurrent rhinosinusitis: disease severity and clinical characterization; Bhattacharyya N, Lee KH. *Laryngoscope* 2005 Feb; 115(2):306-10.
- › Predisposing factors associated with chronic and recurrent rhinosinusitis in childhood. Choi SH, Han MY, Ahn YM, Park YM, Kim CK, Kim HH, Koh YY, Rha YH. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012 Mar;4(2):80-4. Epub 2011 Nov 15.
- › Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and subacute rhinosinusitis in children; Esposito S, Principi N; Italian Society of Pediatrics; Italian Society of Pediatric Infectivology; Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology; Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases; Italian Society of Preventive and Social Pediatrics; Italian Society of Otorhinolaryngology; Italian Society of Chemotherapy; Italian Society of Microbiology. *J Chemother* 2008 Apr;20(2):147-57.
- › Pocket Guide to Antimicrobial Therapy in Otolaryngology Thirteenth Edition; David Fairbanks. *American Academy of Otolaryngology - Head & Neck Surgery Foundation* 2007.
- › Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology - Head & Neck Surgery, Anil K. Lalwani. *Lange Medical Books/ McGraw-Hill* 2004.
- › Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, seventh ed.; Gleeson M, Jones N, Clarke R, Luxon L, Hibbert J, Watkin-son J. *Hodder Arnold* 2008.
- › Pediatric rhinosinusitis SIPac.; Continuing education program (American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation) Scott R Schoem; Andrew M Shapiro; *American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery Foundation* 2000.
- › *Prontuário Terapêutico - 10ed.* 2011, INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde 2011.
- › Kartagener syndrome; Skeik N, Jabr FI. *Int J Gen Med* 2011 Jan 12;4:41-3.

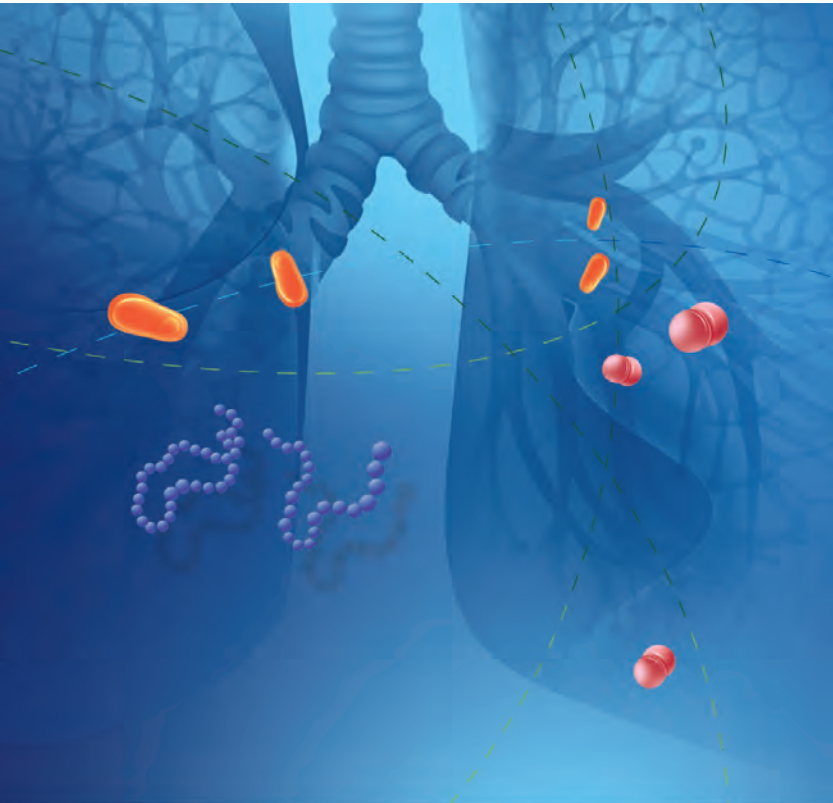
- › Failures in endoscopic surgery of the maxillary sinus; Albu S, Baciut M. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 Feb;142(2):196-201.
- › Impact of chronic rhinosinusitis and endoscopic sinus surgery on bone remodeling of the paranasal sinuses; Cho SH, Shin KS, Lee YS, Jeong JH, Lee SH, Tae K, Kim KR. *Am J Rhinol* 2008 Sep-Oct; 22(5):537-41.
- › Surgical treatment of chronic recurrent rhinosinusitis: a preliminary report; Bhattacharyya N. *Laryngoscope* 2006 Oct;116(10):1805-8.
- › Twenty-four-hour esophageal pH monitoring in children and adolescents with chronic and/or recurrent rhinosinusitis; Monteiro VR, Sdepanian VL, Weckx L, Fagundes-Neto U, Morais MB. *Braz J Med Biol Res* 2005 Feb;38(2):215-20.
- › Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships; Emanuel IA, Shah SB. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Dec;123(6):687-91.
- › The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children; Cunningham JM, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 Nov;126(11):1363-8.
- › Antimicrobial treatment and recurrent rhinosinusitis; Ahmadizadeh A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 May;126(5):690.
- › Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report; McClay JE. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 May;126(5):625-9.
- › Immunoglobulin deficiency and determination of pneumococcal antibody titers in patients with therapy-refractory recurrent rhinosinusitis; May A, Zielen S, von Ilberg C, Weber A. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256(9):445-9.
- › The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery; Bhattacharyya N, Kepnes LJ. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 Oct;125(10):1117-20.
- › Management of recurrent acute otitis media in children: systematic review of the effect of different interventions on otitis media recurrence, recurrence frequency and total recurrence time; Cheong KH, Hussain SS. *J Laryngol Otol* 2012 Jul 5:1-12.
- › Should newborns be screened for immunodeficiency?: lessons learned from infants with recurrent otitis media; Yilmaz-Demirdag Y. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011 Dec;11(6):491-8. doi: 10.1007/s11882-011-0221-8.
- › Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort; Macintyre EA, Karr CJ, Koehoorn M, Demers P, Tamburic L, Lencar C, Brauer M. *Paediatr Child Health* 2010 Sep;15(7):437-42.

- › Recurrent acute otitis media and gastroesophageal reflux disease in children. is there an association?; Kotsis GP, Nikolopoulos TP, Yiotakis IE, Papacharalampous GX, Kandiloros DC. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009 Oct;73(10):1373-80. Epub 2009 Jul 29.
- › Prevalence of allergies in children with complex medical problems; Kelly A, Khan K. *Clin Pediatr (Phila)* 2008 Oct;47(8):809-16. Epub 2008 Jun 2.
- › The role of biofilms in otolaryngologic infections: update 2007; Post JC, Hiller NL, Nistico L, Stoodley P, Ehrlich GD. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 Oct;15(5):347-51.
- › Effect of pneumococcal vaccination on otitis media with effusion in children older than 1 year; Le TM, Rovers MM, Veenhoven RH, Sanders EA, Schilder AG. *Eur J Pediatr* 2007 Oct;166(10):1049-52. Epub 2006 Dec 30.
- › Recurrent otitis media and tonsillitis: common disease predisposition; Kvestad E, Kvaerner KJ, Røysamb E, Tambs K, Harris JR, Magnus P. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006 Sep;70(9):1561-8. Epub 2006 Jun 5.
- › Clinical manifestations and risk factors of children receiving triple ventilating tube insertions for treatment of recurrent otitis media with effusion; Ahn JH, Yoon TH, Pae KH, Kim TS, Chung JW, Lee KS. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):e1119-23. Epub 2006 May 15.
- › Effect of combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination on recurrent otitis media with effusion; van Heerbeek N, Straetemans M, Wiertsema SP, Ingels KJ, Rijkers GT, Schilder AG, Sanders EA, Zielhuis GA. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3):603-8.
- › Association of reflux with otitis media in children; Lieu JE, Muthappan PG, Uppaluri R. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Sep;133(3):357-61.
- › Nasopharyngeal carriage of pneumococcal pediatric serotypes: a risk for acute and recurrent otitis media in children and for invasive disease in susceptible adults; Klugman KP, Welsh KJ. *J Infect Dis* 2005 Jun 1;191(11):1790-2. Epub 2005 Apr 28.
- › Comparison of tonsillar biofilms between patients with recurrent tonsillitis and a control group; Woo JH, Kim ST, Kang IG, Lee JH, Cha HE, Kim DY. *Acta Otolaryngol* 2012 Jun 12.
- › Bacteriologic comparison of tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy; Jeong JH, Lee DW, Ryu RA, Lee YS, Lee SH, Kang JO, Tae K. *Laryngoscope* 2007 Dec;117(12):2146-51.

- › The effect of recurrent tonsillitis and adenotonsillectomy on growth in childhood; Aydogan M, Toprak D, Hatun S, Yüksel A, Gokalp AS. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007 Nov;71(11):1737-42. *Epub* 2007 Sep 11.
- › The comparison of tonsillar surface and core cultures in recurrent tonsillitis; Gul M, Okur E, Ciragil P, Yildirim I, Aral M, Akif Kilic M. *Am J Otolaryngol* 2007 May-Jun;28(3):173-6.
- › Benefits and efficacy of tonsillectomy for recurrent tonsillitis in adults; Hsu AP, Tan KL, Tan YB, Han HJ, Lu PK. *Acta Otolaryngol* 2007 Jan;127(1):62-4.
- › Comparative study of bacteriology in recurrent tonsillitis among children and adults; Loganathan A, Arumainathan UD, Raman R. *Singapore Med J* 2006 Apr;47(4):271-5.



5



INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES DAS VIAS AÉREAS INFERIORES

Nelson Serrano Marçal, Pneumologista





INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES DAS VIAS AÉREAS INFERIORES

Nelson Serrano Marçal, Pneumologista

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA

Definição

Ao longo dos anos, a caracterização das doenças obstrutivas das vias aéreas tem sofrido consideráveis alterações, servindo a sigla DPOC como “um chapéu”, sob o qual se encontravam diversas entidades cuja patogénese e fisiopatologia se têm vindo a conhecer em maior detalhe. Tal facto levou a que, desde os anos 90, se considere a asma como uma entidade separada e, ainda que, com algumas variações ao longo das várias edições do projeto GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), a definição atualmente aceite para a DPOC seja:

Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), doença comum, prevenível e tratável que se caracteriza pela limitação persistente ao fluxo aéreo, que é normalmente progressiva e se associa a um aumento da resposta inflamatória crónica, quer nas

vias aéreas quer no pulmão, a partículas nocivas ou gases. As exacerbações e as comorbilidades con-tribuem para a gravidade global da doença em cada indivíduo.

A sua importância, na medicina atual, tem vindo a aumentar dado o crescente reconhecimento da morbidade e mortalidade que esta doença acarreta face ao envelhecimento da população mundial e à exposição cumulativa ao fumo do tabaco e à queima de biomassa. De acordo com o *Global Burden of Disease Study*, a DPOC, que foi a 6^a causa de morte nos anos 90, será a 3^a causa de morte a nível mundial no ano 2020.

Fisiopatologia

Do ponto de vista patológico, a doença caracteriza-se por um envolvimento de diferentes estruturas do pulmão, cujo predomínio dá origem a diferentes fenótipos da doença:

- › Vias aéreas: inflamação, fibrose peribronquiolar e hipersecreção de muco;
- › Parênquima pulmonar: destruição de unidades alveolocapilares com perda do suporte alveolar e diminuição da retração elástica do pulmão.

Do ponto de vista fisiopatológico, as alterações que marcam a doença encontram-se no quadro 5.1

QUADRO 5.1

ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS NA DPOC

- › Inflamação das vias aéreas
- › Obstrução do fluxo aéreo
- › Alteração nas trocas gasosas
- › Hipersecreção de muco
- › Disfunção ciliar
- › Hipertensão pulmonar
- › Repercussões sistémicas (doença cardíaca, osteoporose, anemia, diabetes e depressão)

Dentro destas, a obstrução ao fluxo aéreo é, indubitavelmente, o *hallmark* da doença. Esta limitação é fruto da remodelação a que as vias aéreas são sujeitas pela inflamação persistente aí verificada, e vai conduzir à progressiva hiperinsuflação pulmonar (Figura 5.1).

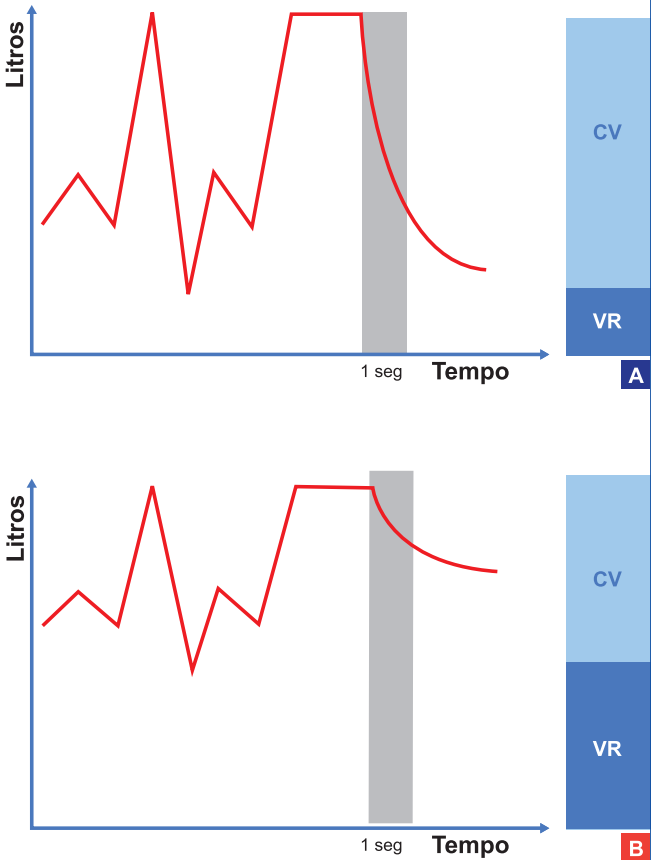


FIG.5.1 Fig. 5.1-A Curva tempo-volume normal; Fig. 5.1-B Exemplo de alteração ventilatória de tipo obstrutivo onde se demonstra uma diminuição do volume expirado no 1º segundo e um aumento do volume residual secundário a hiperinsuflação pulmonar

A hiperinsuflação pulmonar é, por sua vez, responsável pela diminuição da capacidade vital e aumento da capacidade residual funcional. O diafragma, que normalmente apresenta a forma de um paraquedas, vai ficando progressivamente aplanado (Figura 5.2), o que altera as suas propriedades contráteis e dá origem ao sintoma da dispneia.

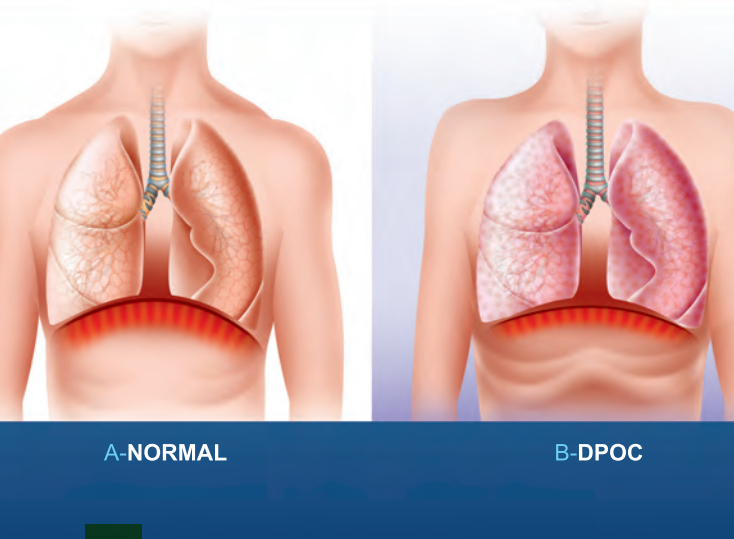
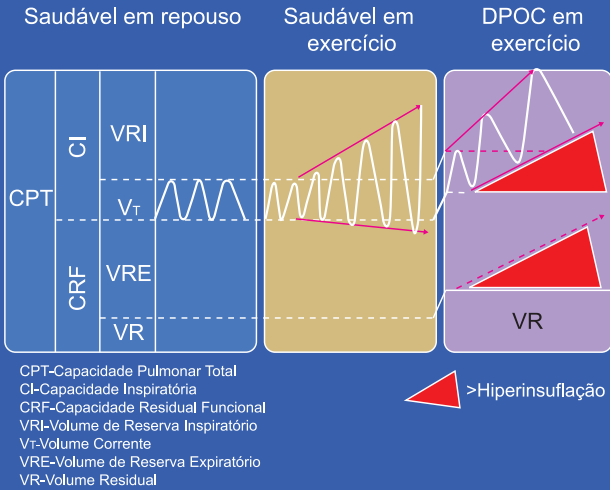


FIG.5.2

Fig. 5.2-A Normal morfologia do aparelho respiratório; Fig. 5.2-B Alterações estruturais ocorridas nos doentes com DPOC. Repare-se no aplanamento do diafragma, atrofia muscular com elevação dos ombros e alargamento do diâmetro torácico

Estas alterações acentuam-se durante o esforço, onde a dificuldade no esvaziamento alveolar se traduz numa progressiva distensão alveolar, como se pode ver na figura 5.3, com gradual incremento na capacidade residual funcional, sendo este mecanismo responsável pela dispneia de esforço. Esta característica é denominada hiperinsuflação dinâmica e é sobre ela que se obtém o maior benefício com a broncodilatação.



NORMAL



DPOC

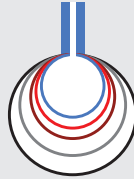


FIG.5.3

Hiperinsuflação dinâmica. No exercício ocorre progressivo aumento da capacidade residual funcional à custa do aumento do volume residual, o que irá comprometer a capacidade inspiratória. Este mecanismo deve-se, nos doentes com DPOC, à incapacidade dos alvéolos se esvaziarem por completo no final da expiração com progressivo incremento do seu volume

Exacerbação da DPOC

É reconhecida a importância que os episódios de exacerbação da DPOC representam na história natural da doença. Contudo, a sua definição tem sido alvo de controvérsia ao longo do tempo, bem como a percepção sobre o seu real impacto. A sua importância reflete-se no profundo efeito negativo na qualidade de

vida do doente e no agravamento dos sintomas e da função respiratória. Estes episódios de exacerbação implicam uma recuperação arrastada, que se estende por várias semanas ou meses, bem como a aceleração do declínio da função pulmonar. A mortalidade nestes períodos aumenta, estimando-se que nos doentes hospitalizados seja de 3 a 4% e de 10% nos casos que se associam a hipercapnia. No ano que se segue à alta hospitalar, a mortalidade atinge os 40% e, dos que têm alta, cerca de metade são novamente admitidos nos 6 meses seguintes. Do ponto de vista económico, são as exacerbações, que requerem internamento, as principais responsáveis pelos custos associados ao tratamento da DPOC, correspondendo a cerca de 50-75%.

De acordo com a última versão do projeto *GOLD* define-se por exacerbação de DPOC:

Evento agudo caracterizado por um agravamento dos sintomas respiratórios do doente que vão para além da normal variação diária e que levam a uma mudança na medicação.

Os sintomas mais frequentemente associados às exacerbações foram, de acordo com o estudo EXACT-PRO (*Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Patient-Reported Outcome*): dispneia (o mais importante), opressão/desconforto torácicos, farfalheira, tosse, expectoração, fadiga, distúrbio do sono e ansiedade.

Contudo, estes sintomas, por si só, não representam características específicas das exacerbações, uma vez que se encontram também presentes na doença estável. Estes autores consideraram assim que as exacerbações se distinguem por serem períodos de alterações quantitativas na gravidade dos sintomas já vivenciados, ao invés de se depararem com novos sintomas. Esta sintomatologia inespecífica permite estabelecer o diagnóstico diferencial com patologias que podem mimetizar ou mesmo agravar as exacerbações, tal como exposto no quadro 5.2.

QUADRO 5.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NA EXACERBAÇÃO AGUDA DA DPOC

- › Pneumonia
- › Tromboembolismo pulmonar
- › Insuficiência cardíaca congestiva
- › Arritmia cardíaca
- › Pneumotórax
- › Derrame pleural
- › Carcinoma broncogénico

Apesar da definição de exacerbação se restringir aos sintomas respiratórios, verifica-se que nestes períodos, a doença apresenta um impacto sistémico importante. A disfunção muscular periférica é verificada por uma diminuição na distância percorrida na prova de marcha de 6 minutos, e as suas causas são multifatoriais. Por um lado, verifica-se uma diminuição na formação de massa muscular pela desnutrição, inatividade física e corticoterapia sistémica e, por outro, também o catabolismo muscular se encontra aumentado pela inflamação e *stress* oxidativo. A estes fatores, na presença de hipercapnia associada a acidose intracelular, assiste-se a um efeito negativo sobre a contratilidade muscular.

As exacerbações agudas tornam-se mais frequentes e graves com o avançar da doença, com o acréscimo de maior limitação funcional, exercendo como que um efeito em espiral. Os fatores extrapulmonares podem ter também um papel importante nas exacerbações, uma vez que o índice BODE – índice de massa corporal (B), obstrução (O), dispneia (D), e exercício de *endurance* da prova de marcha de 6 minutos (E) – constitui um melhor preditor de hospitalização por DPOC do que o FEV₁ isolado. Os fatores de risco de exacerbação encontram-se detalhados no quadro 5.3.

QUADRO 5.3 FATORES DE RISCO DE EXACERBAÇÃO AGUDA DE DPOC

- › Exacerbações prévias
- › Baixo FEV₁ pré-broncodilatador
- › Uso prévio de antibioterapia
- › Necessidade de incremento terapêutico (broncodilatador e corticoide inalado)
- › Comorbilidades (doença cardíaca, renal e hepática)

Ainda que o agravamento da função respiratória se associe a uma maior prevalência de exacerbações e risco de morte, o melhor preditor de um **exacerbador frequente** (≥ 2 exacerbações/ano) é a história de exacerbações prévias. Este facto levou, na última atualização do GOLD, a uma profunda alteração na avaliação e seguimento dos doentes com DPOC em fase estável.

CAUSAS DE EXACERBAÇÃO AGUDA

As principais causas de exacerbação aguda da DPOC encontram-se descritas na figura 5.4. Dentro destas, as infeções respiratórias são as responsáveis por mais de três quartos das exacerbações.

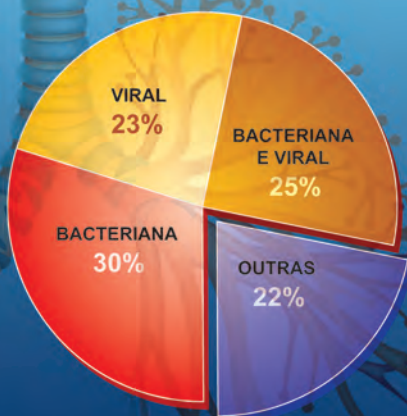


FIG. 5.4 Causas de exacerbação aguda de DPOC.

Adaptado de Celli BR. *Eur Respir J* 2007

» Exacerbação de causa bacteriana

O papel das bactérias na DPOC tem vindo a desmistificar-se ao longo do tempo, admitindo-se que as alterações pulmonares induzidas pelo fumo do tabaco e outros estímulos nóxicos, ao induzirem alterações sobre os mecanismos de defesa inatos, vão permitir a colonização bacteriana sobre as vias aéreas. A presença de microrganismos, potencialmente patogénicos, na expetoração de doentes com DPOC, associa-se a neutrofilia brônquica, bem como a níveis mais elevados de interleucina 6 e 8, leucotrieno B_4 , elastase neutrofilica e do fator de necrose tumoral- α , ou seja: verifica-se a presença de um estado pró-inflamatório e de uma modulação da resposta imunitária, mesmo na doença estável. O tabaco inibe a *clearance* mucociliar, bem como a capacidade dos macrófagos alveolares fagocitarem bactérias, como o *Haemophilus influenzae* ou o *Streptococcus pneumoniae*, o que propicia um estado de inflamação crónica e destruição parenquimatosa e se traduz num círculo vicioso crónico.

Todos estes fatores somados levam a que o termo “colonização” não seja o mais adequado, adotando-se a designação de infeção crónica. Esta noção permite compreender por que a taxa de declínio da função pulmonar, após cessação tabágica, retorna à de um não fumador, em doentes com DPOC menos grave, enquanto que, em indivíduos com doença mais avançada, isso não se verifica. Tal como discutido anteriormente, a inflamação persistente nas vias aéreas em doentes ex-fumadores, poderia ser explicada pela presença permanente destes agentes patogénicos.

Dos agentes bacterianos, os mais frequentemente implicados nas exacerbações da DPOC continuam a ser:

- › *Haemophilus influenzae* (20-30%);
- › *Streptococcus pneumoniae* (10-15%);
- › *Moraxella catarrhalis* (10-15%).

Outros há, menos frequentes e associados a doença mais avançada, cuja presença vai ter implicações terapêuticas, como é o caso da *Pseudomonas aeruginosa* (5-10%) e das *Enterobacteriaceae*.

O mecanismo através do qual se explica a patogenicidade das bactérias nas exacerbações da DPOC tem sido, até recentemente, considerado em função do modelo da carga bacteriana. Segundo esta teoria, o aumento da concentração bacteriana nas vias aéreas seria a causa da exacerbação. Contudo, a evidência clínica não tem suportado esta noção, uma vez que os mesmos agentes implicados nas exacerbações são isolados na expetoração de doentes com DPOC em fase estável. Com base nas novas tecnologias moleculares, surgiu um modelo alternativo que explica as exacerbações bacterianas através da aquisição de novas estirpes dos agentes bacterianos atrás descritos, o que leva a um desequilíbrio entre os fatores de virulência bacterianos e dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Daí resultaria uma alteração quantitativa e qualitativa na inflamação das vias aéreas com conseqüente alteração nos sintomas brônquicos.

» Exacerbação de causa viral

Cerca de 50% das exacerbações agudas da DPOC estão associadas a sintomas de infeções virais do trato respiratório superior, tendo-se encontrado uma associação entre as exacerbações e infeção por *rhinovirus*, vírus respiratório sincicial e *influenzae*.

Tal como nas infeções bacterianas, verifica-se um aumento de neutrófilos na expetoração mas por oposição; nas infeções virais também se assiste a um aumento do número de eosinófilos, o que sugere diferentes mediadores inflamatórios envolvidos.

» Outras causas de exacerbação

A poluição atmosférica tem sido considerada como causa de exacerbação nos últimos 50 anos. Esta observação tem sido suportada por estudos epidemiológicos que demonstraram uma relação entre o aumento de admissões hospitalares, por exacerbação aguda da DPOC, e um aumento dos níveis atmosféricos de dióxido de enxofre, ozono e dióxido de azoto.

AVALIAÇÃO DAS EXACERBAÇÕES

A avaliação de uma exacerbação implica a realização de anamnese e exame objetivo, complementados pela realização de alguns exames complementares, tal como indicado nos quadros 5.4, 5.5 e 5.6.

**QUADRO 5.4
ANAMNESE (ADAPTADO DE GOLD)**

- › Gravidade da obstrução (espirometria prévia)
- › Dias de evolução da sintomatologia
- › Número de exacerbações prévias
- › Comorbilidades
- › Terapêutica de ambulatório
- › Necessidade de ventilação mecânica prévia

**QUADRO 5.5
SINAIS DE GRAVIDADE AO EXAME OBJETIVO
(ADAPTADO DE GOLD)**

- › Instabilidade hemodinâmica e baixa saturação periférica
- › Taquipneia
- › Uso dos músculos acessórios da respiração, respiração paradoxal ou tiragem
- › Cianose
- › Edemas periféricos
- › Deterioração das funções cognitivas

QUADRO 5.6 EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

- › Gasometria arterial
- › Radiografia de tórax
- › Eletrocardiograma
- › Avaliação laboratorial global

Ao contrário dos doentes com asma brônquica, na DPOC a realização de espirometria não é recomendada nos períodos de exacerbação.

Tratamento das exacerbações

O objetivo do tratamento das exacerbações consiste em:

- › Correção da hipoxemia;
- › Medidas de redução do trabalho respiratório (como o alívio da obstrução brônquica);
- › Eventual instituição de ventilação mecânica (invasiva ou não);
- › Tratamento de comorbidades que possam agravar a doença.

Em mais de 80% das exacerbações, o seu tratamento é feito em ambulatório, contudo, deve ser equacionada a necessidade de internamento hospitalar em situações como as descritas no quadro 5.7.

QUADRO 5.7 POTENCIAIS INDICAÇÕES PARA INTERNAMENTO (ADAPTADO DE GOLD)

- › Intensidade marcada dos sintomas respiratórios
- › DPOC muito grave
- › Aparecimento de sinais de gravidade (cianose, respiração paradoxal, etc.)
- › Falência da terapêutica instituída
- › Presença de comorbidade grave (insuficiência cardíaca, etc.)
- › Exacerbador frequente
- › Idade avançada
- › Ausência de suporte social

» Broncodilatadores

A broncodilatação, pilar fundamental no tratamento da DPOC em fase estável, tem também, nas exacerbações agudas, um papel importante. Para além do alívio sintomático, ao diminuírem o trabalho respiratório, a hiperinsuflação, a desvantagem mecânica dos músculos respiratórios e o *mismatch* da ventilação-perfusão, ajudam a corrigir a insuficiência respiratória.

Os broncodilatadores de ação curta, quer β 2-agonistas (salbutamol) quer anticolinérgicos (brometo de ipratrópio), são habitualmente os preferidos, devendo ser aumentada a sua dose e frequência de administração. A combinação destes dois grupos farmacológicos parece apresentar um efeito sinérgico e reduz o risco de efeitos adversos. Apesar de administrados frequentemente sob a forma nebulizada, a evidência aponta para igual eficácia, se administrados sob a forma de aerossol pressurizado combinado com o uso de câmara expansora (Figura 5.5).

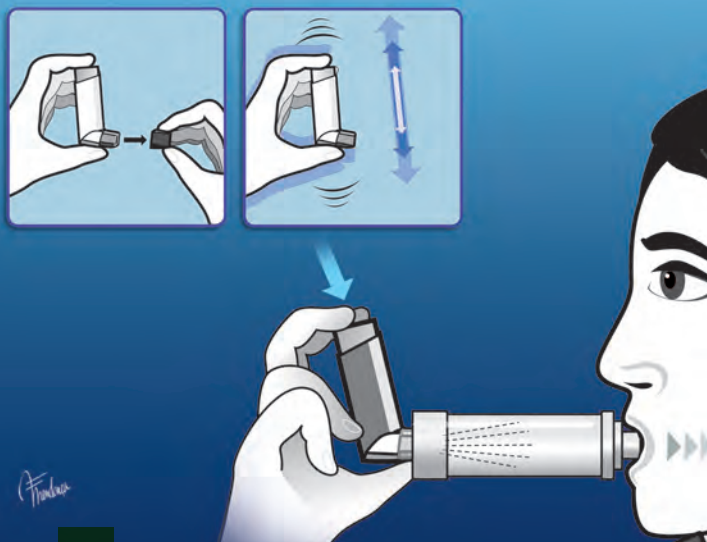


FIG.5.5

Técnica inalatória de aerossol pressurizado com recurso a câmara expansora

A administração sob a forma nebulizada, deve ser feita através de uma rampa de ar comprimido (e não através de uma fonte de oxigênio), para evitar um agravamento da hipercapnia e acidose respiratória. Neste caso, o oxigênio pode continuar a ser administrado através de óculos nasais.

A adição de metilxantinas (aminofilina ou teofilina), deve ser reservada para segunda linha, apenas quando se verificar resistência à broncodilatação previamente instituída, dada a sua estreita janela terapêutica.

» Corticosteroides

Diversos estudos comprovaram que a utilização de corticosteroides sistêmicos, administrados sob via oral, são eficazes na redução de sintomas, diminuem o tempo de recuperação, melhoram a função respiratória e a insuficiência respiratória. Demonstraram ainda que condicionam uma diminuição dos tempos de internamento hospitalar e reduzem os riscos de recidivas precoces.

Uma vez que períodos curtos de corticoterapia sistêmica são igualmente eficazes a esquemas mais longos, recomenda-se a administração de Prednisolona 30 a 40mg/dia, durante um período de 10 a 14 dias. De notar que o efeito adverso mais frequentemente reportado, com o uso desta terapêutica, é a hiperglicemia, que ocorre habitualmente em doentes já previamente diagnosticados com *Diabetes mellitus*.

» Antibióticos

Apesar da contribuição dos agentes bacterianos nas exacerbações agudas de DPOC, a utilização de antibióticos continua controversa. A humanidade enfrenta sérios riscos com o aumento das resistências, muito bem explicitada por Burke JP, referindo que apesar da natureza multifatorial da resistência, a questão central permanece muito simples: *“the more you use it, the faster you loose it”*. Assim, a sua utilização deve obedecer a três simples questões:

1. QUANDO?
2. QUAL?
3. COMO?

Talvez o melhor e maior estudo do uso de antibióticos, nas exacerbações agudas da DPOC, continua a ser o de Anthonisen e colaboradores onde, comparado com o placebo, a taxa de resolução dos sintomas e a melhoria do débito expiratório máximo no 1º segundo eram superiores nos doentes submetidos a antibioterapia. Ainda que a diferença fosse pequena, apresentou significado estatístico. Com base neste estudo, a utilização de antibióticos ficaria reservada aos doentes que apresentassem pelo menos 2 dos 3 sintomas cardinais (aumento da dispneia, aumento do volume de expetoração e aumento da purulência da expetoração).

Atualmente, as *guidelines* internacionais recomendam a utilização de antibióticos para as exacerbações moderadas a graves, isto é: as que requerem internamento hospitalar ou as que apresentam pelo menos 2 dos 3 sintomas cardinais, desde que o aumento da purulência da expetoração seja um destes sintomas.

Com base num estudo relativo a doentes com exacerbações a requererem o uso de ventilação mecânica (invasiva ou não), verificou-se que o grupo que não recebeu antibiótico apresentava maior taxa de mortalidade e de incidência de pneumonia nosocomial. Por isso mesmo, também nesta situação, a administração de antibióticos se encontra recomendada.

Uma vez determinado o benefício da utilização de antibiótico no tratamento de uma exacerbação aguda, é necessário proceder à sua escolha e, para isso, o prescritor deve conhecer:

- › Proveniência do doente (ambulatório *versus* institucionalizado);
- › Agentes etiológicos mais frequentes;
- › Fatores modificadores ou de risco associados
 - Gravidade da obstrução brônquica
 - Existência de doença estrutural do pulmão
 - Isolamentos culturais prévios
 - Utilização de antibiótico nos 90 dias precedentes;
- › Noção dos padrões de sensibilidade local aos antibióticos.

O *Streptococcus pneumoniae* não utiliza plasmídeos, o que se traduz na incapacidade de produção de beta-lactamases, sendo a resistência aos beta-lactâmicos efetuada através de proteínas de ligação à penicilina. A antibioterapia deve ser instituída de forma empírica, atendendo a que é necessária cobertura adequada contra o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis*. Sabendo-se que estes agentes apresentam uma elevada resistência aos beta-lactâmicos através da produção de beta-lactamases, a utilização de uma aminopenicilina, no tratamento empírico das exacerbações da DPOC, deve ser complementada com o uso de um inibidor das beta-lactamases (ácido clavulânico).

Como alternativas ao uso desta classe de antibióticos, admitem-se as tetraciclinas e as quinolonas, dependendo da existência, ou não, de alergia documentada, sua utilização prévia nos últimos 90 dias e a colonização das vias aéreas por bactérias resistentes ou por *Pseudomonas aeruginosa*.

Por último, o antibiótico deve ser usado na dose e duração apropriada, ou seja: é necessário o conhecimento do perfil de farmacocinética e farmacodinâmica para se atingir sucesso clínico e bacteriológico. Deste modo, com os antibióticos tempo-dependente (como os beta-lactâmicos), a duração da exposição ao antibiótico deve ser otimizada, de forma a que sejam dadas doses em intervalos de tempo mais curtos evitando-se formulações

com menos tomas diárias. Por oposição, nos antibióticos concentração-dependente (como as quinolonas), doses mais elevadas, em administração única diária, parecem maximizar o seu efeito bactericida.

A duração recomendada para a terapêutica antibiótica é de 5 a 10 dias.

» Oxigenoterapia

É a mais importante medida a oferecer a um doente com exacerbação aguda em ambiente hospitalar, e nunca deve ser protelada ou limitada pelo receio de hipercapnia. O oxigénio diminui a vasoconstricção da artéria pulmonar, o que diminui a sobrecarga cardíaca, permitindo aumentar o débito cardíaco, ao mesmo tempo que melhora a oxigenação do sistema nervoso central e de outros órgãos nobres.

A sua administração é feita de forma a obter-se uma saturação periférica ideal entre 90-92%, o que permite a adequada oxigenação dos tecidos e limita o desenvolvimento de hipercapnia exagerada, devendo ser confirmada por gasometria arterial cerca de 30 a 60 minutos depois. Idealmente, a sua administração deve ser feita por óculos nasais, uma vez que é melhor tolerada pelos doentes; se se pretender uma administração mais precisa e controlada podem ser usadas máscaras de Venturi.

Como o distúrbio mais frequente a causar insuficiência respiratória nestes doentes é um *mismatch* da ventilação-perfusão, a correção da mesma é obtida, em princípio, com um baixo débito de oxigénio suplementar.

» Suporte ventilatório

A utilização de suporte ventilatório pode ser efetuada de forma invasiva ou não invasiva, e tem por objetivo não só a diminuição da morbidade e mortalidade como a melhoria dos sintomas. A sua instituição deve ser considerada quando se verificarem as condições descritas no quadro 5.8.

QUADRO 5.8 INDICAÇÕES PARA O USO DE SUPORTE VENTILATÓRIO

- › Dispneia moderada a grave com:
 - Uso evidente dos músculos acessórios da respiração
 - Respiração paradoxal
 - Tiragem
- › Acidose moderada a grave ($\text{pH} < 7,36$) e hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)
- › Taquipneia (frequência respiratória $> 24 \text{ cpm}$)

O uso da ventilação não invasiva (VNI), tem vindo progressivamente a ser reconhecido como benéfico no tratamento das exacerbações, pelo que se tem assistido a uma utilização quase exponencial nos serviços de urgência nos últimos anos. As suas taxas de sucesso atingem os 80-85%, verificando-se uma melhoria da acidose respiratória, diminuição da frequência respiratória e dispneia, bem como dos dias de internamento. Talvez as mais importantes consequências do seu uso advêm da diminuição da mortalidade e da necessidade de entubação traqueal (evitam-se ainda as complicações associadas ao uso da ventilação invasiva como as pneumonias nosocomiais).

Outra das aplicações da VNI é que, quando usada na extubação, facilita o desmame ventilatório, previne as reintubações, reduz o risco de insuficiência respiratória e diminui a mortalidade.

Os mecanismos fisiológicos que explicam o benefício da aplicação de uma pressão positiva intratorácica, centram-se sobretudo no *unload* dos músculos respiratórios, no aumento da capacidade inspiratória, redução da hipoventilação e acerto do *drive* respiratório central.

Contudo, a utilização da VNI não deve ser indiscriminada e, tão ou mais importante que conhecer as

suas indicações, convém estar alerta para as situações que a contraindicam, pelo que é recomendável, sempre que possível, a discussão do caso clínico com o pneumologista. As principais condições que suportam o uso da ventilação mecânica invasiva encontram-se detalhadas no quadro 5.9.

QUADRO 5.9 **INDICAÇÕES PARA O USO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA**

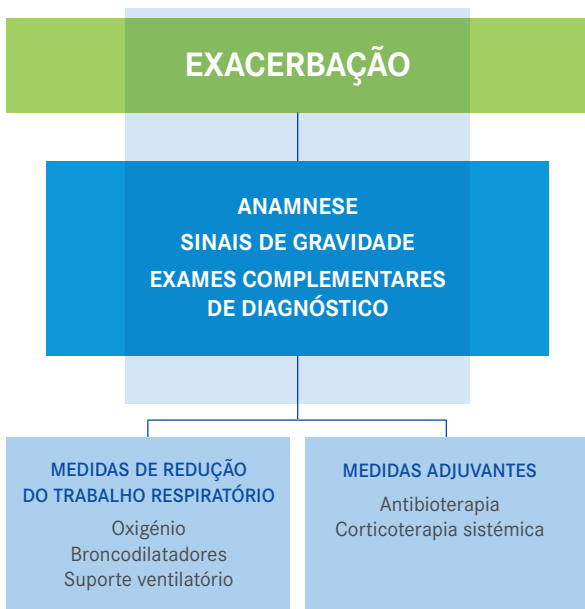
- › Incapacidade de tolerar a VNI ou falência da mesma
- › Paragem cardíaca ou respiratória
- › Alteração do estado de consciência (agitação ou incapacidade de proteção da via aérea)
- › Aspiração massiva
- › Acumulação de secreções brônquicas
- › Instabilidade hemodinâmica
- › Disritmia ventricular grave
- › Insuficiência respiratória grave

»» Outras medidas terapêuticas

Além do tratamento direto das exacerbações agudas da DPOC, é necessário ter em conta as medidas terapêuticas dirigidas às comorbilidades, já que raramente nos deparamos com um doente sem outras comorbilidades associadas. Assim, nestes casos é fundamental:

- › Monitorizar o balanço hídrico e estado nutricional;
- › Utilizar heparina de baixo peso molecular em dose profilática, na medida em que se verifica um estado pró-trombótico nas exacerbações;
- › Identificar e tratar comorbilidades (com destaque para a insuficiência cardíaca);
- › Instituir programa de reabilitação respiratória com especial dedicação a sintomas de supuração brônquica.

Organigrama



Prevenção das Exacerbações

Ainda que as exacerbações façam parte da história natural da DPOC, as novas *guidelines* acentuam a necessidade de prevenir novos episódios de agudização da doença.

- » **Cessaçãõ tabágica:** as intervenções, mesmo que breves, para promover a cessaçãõ tabágica têm importância acrescida nestes períodos, aproveitando a maior recetividade dos doentes.
- » **Vacinaçãõ anual antigripal:** está indicada em todos os grupos da DPOC, uma vez que reduz o número de internamentos por pneumonia.

- » **Vacinação antipneumocócica:** está indicada nos indivíduos com DPOC com mais de 65 anos ou nos doentes com menos de 65 anos mas que apresentem um $FEV_1 < 40\%$ que o previsto.
- » **Corticoterapia inalada:** é importante a identificação de indivíduos com o fenótipo do exacerbador frequente, uma vez que os mesmos devem ser submetidos a corticoterapia inalada (sempre em combinação com broncodilatadores).
- » **Inibidores da fosfodiesterase:** recentemente foi aprovado um novo fármaco (Roflumilast) pertencente à família dos Inibidores da Fosfodiesterase 4 que permite reduzir o número de exacerbações em doentes com bronquite crónica, DPOC grave ou muito grave e exacerbações frequentes.

BRONQUIECTASIAS

Definição

Bronquiectasia é o termo usado para descrever uma entidade morfológica caracterizada pela dilatação anormal e irreversível dos brônquios que, por vezes, apresentam também parede espessada (Figura 5.6).

Nos anos 80, Cole descreveu esta dilatação brônquica e bronquiolar como o resultado irreversível de um ciclo vicioso que engloba inflamação, infeções recorrentes, destruição do sistema mucociliar, estruturas musculares, elásticas e cartilágneas das vias aéreas.

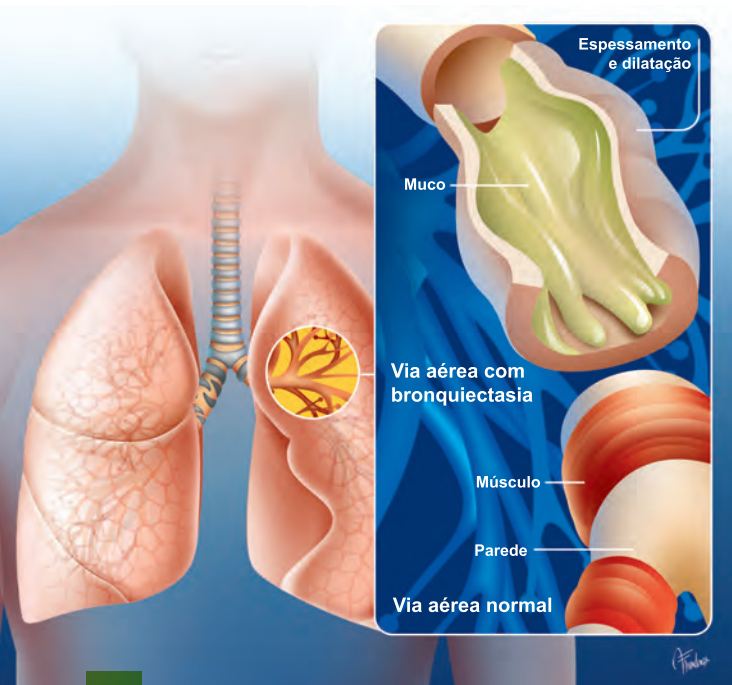


FIG.5.6

Alterações verificadas nas bronquiectasias. Consta-se uma dilatação brônquica com paredes estruturalmente diferentes por perda do seu suporte muscular e cartilágineo com progressiva colonização do seu lúmen

Descritas pela primeira vez em 1819 por Laënnec, as bronquiectasias continuam a ser uma entidade esquecida, uma vez que não constituem uma doença em si, mas sim, mais propriamente, o resultado final de diferentes doenças. É pois necessário considerar que nem todos os fumadores com tosse produtiva sofrem de DPOC, nem que todas as mulheres com queixas de pieira apresentam asma, na medida em que existem outras possibilidades diagnósticas. Independentemente da sua etiologia, as bronquiectasias têm em comum uma maior suscetibilidade de infeção brônquica (com conseqüente amplificação das lesões pulmonares) e, por vezes, um tratamento também similar entre si.

Epidemiologia

A sua incidência é difícil de estimar. Por um lado, a melhoria da qualidade de vida a que se assistiu no século passado, o uso mais frequente e precoce de antibióticos, o tratamento mais eficaz da tuberculose e a introdução da vacinação infantil levaram a uma diminuição da sua incidência. Por outro lado, assistiu-se à melhoria da sobrevivência de doentes com esta patologia (como é o caso da fibrose quística [FQ]), ao aparecimento de novas doenças que propiciam o seu desenvolvimento (como a infeção pelo VIH), e também à generalização de exames complementares de diagnóstico que tornam mais fácil o seu reconhecimento (de que são exemplo as tomografias computadorizadas de alta resolução [TCAR]). De acordo com um estudo realizado na Finlândia, a sua incidência é de 2,7 por 100.000 habitantes.

Apresentação Clínica

A apresentação clínica é variável, ainda que se manifeste sobretudo por tosse, acompanhada de expectoração purulenta (sobretudo matinal), hemoptises, atraso no desenvolvimento físico e dispneia de esforço de agravamento progressivo. A progressão deste quadro pode conduzir a insuficiência respiratória, com *cor pulmonale*.

Descrevem-se por “bronquiectasias secas” as situações de bronquiectasias que se manifestam por tosse seca e/ou hemoptises, muito frequentemente secundárias a distorções do parênquima pulmonar (também denominadas de bronquiectasias de tração), e em que não se verifica uma doença intrínseca das vias aéreas.

Exame objetivo: as crepitações associadas a sibilância são os achados mais comuns, sendo o hipocratismo digital atualmente muito raro. Os restantes achados semiológicos podem estar relacionados com a doença de base.

Fisiopatologia

Funcionalmente, caracterizam-se por obstrução progressiva ao fluxo aéreo, pouco reversível com o broncodilatador inalado, frequentemente associado a hiperreatividade brônquica. Esta alteração ventilatória é devida às modificações estruturais da parede brônquica que facilitam o seu colapso na expiração, condicionando desta forma um defeito obstrutivo.

A deterioração da função pulmonar encontra-se acelerada nestes doentes, à semelhança dos doentes com DPOC, ou seja, na ordem dos 50mL/ano, a qual é maior do que na população em geral (cerca de 20-30mL/ano). A presença de agudizações, inflamação sistémica e colonização crónica por *Pseudomonas aeruginosa* acentua esta deterioração (por vezes superior a 100mL/ano).

O impacto da presença de bronquiectasias sobre a doença de base é variável ainda que, na maioria das situações, esta tenda a agravar-se, como é o caso do aumento da mortalidade que se verifica nos doentes com artrite reumatoide que apresentam bronquiectasias, ou nos doentes com aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) em estágio V.

Etiologia

A etiologia das bronquiectasias é variada e a sua determinação é importante, por a instituição de terapêutica dirigida à doença subjacente poder melhorar os sintomas, reduzir o número e gravidade das exacerbações e alterar a história natural da doença, ao preservar a função pulmonar.

Apesar de todo o esforço necessário para a obtenção de um diagnóstico etiológico, na maioria das séries, em cerca de 40 a 50% dos doentes não é possível alcançá-lo. Um dado curioso é que, nestas situações, as bronquiectasias são habitualmente cilíndricas, bilaterais e basais.

A sistematização das causas de bronquiectasias é diversa, apresentando-se no quadro 5.10 apenas uma das muitas formas de o fazer. Apesar de se verificar a presença de bronquiectasias em indivíduos com doença obstrutiva crónica das vias aéreas previamente conhecida (DPOC e asma), não há estudos que estabeleçam uma relação de causalidade (salvo raras exceções, como o défice de α 1- antitripsina e a ABPA), pelo que não figuram no quadro 5.10.

QUADRO 5.10
CAUSAS CONHECIDAS DE BRONQUIECTASIAS NO ADULTO

CONGÉNITAS	ADQUIRIDAS
<ul style="list-style-type: none"> › Défices na <i>clearance</i> mucociliar <ul style="list-style-type: none"> - Fibrose quística - Discinesia ciliar primária › Défice de α1- antitripsina › Alterações estruturais pulmonares <ul style="list-style-type: none"> - Broncotraqueomalácia (Síndrome Williams-Campbell) - Traqueomegalia (Síndrome de Mounier-Kuhn) - Síndrome de Marfan › Sequestro pulmonar › Síndrome das unhas amarelas › Fístula traqueoesofágica 	<ul style="list-style-type: none"> › Pós-infecciosas <ul style="list-style-type: none"> - Tosse convulsa - Tuberculose - Micobactérias não-tuberculosas - Sarampo - Infeção pelo VIH - ABPA › Imunodeficiência primária <ul style="list-style-type: none"> - Imunodeficiência variável comum - Agamaglobulinemia ligada ao X - Défice de IgA - Síndrome hiper-IgE › Imunodeficiência secundária <ul style="list-style-type: none"> - Pós-quimioterapia - Doença hematológica maligna - Doença do enxerto contra o hospedeiro › Doença autoimune <ul style="list-style-type: none"> - Artrite reumatoide - Colite ulcerosa - Síndrome de Sjögren - Sarcoidose › Doença intersticial pulmonar › Pós-cirúrgicas › Aspiração de corpo estranho › Danos tóxicos sobre as vias aéreas <ul style="list-style-type: none"> - Lesões inalatórias - Doença crónica de refluxo gastroesofágico

Exames Complementares de Diagnóstico

O diagnóstico de bronquiectasias baseia-se, para além de uma história e exame objetivo sugestivos, na demonstração radiológica da sua presença e na caracterização funcional respiratória. O uso da broncografia foi largamente ultrapassado com o aparecimento da TCAR, que é atualmente o *gold standard* para o seu diagnóstico, dada a sua elevada sensibilidade (cerca de 97%). As características tomodensitométricas encontram-se descritas no quadro 5.11.

QUADRO 5.11

SINAIS DAS BRONQUIECTASIAS NA TCAR

- › Espessamento da parede brônquica
- › Dilatação brônquica superior a 1,5x o diâmetro da artéria acompanhante (sinal do anel de sinete)
- › Visualização de brônquios à periferia do pulmão (1-2cm)

Ainda que possam ser identificadas em radiografia convencional do tórax, a TCAR, para além de as identificar permite localizá-las, o que pode ter implicações etiológicas e terapêuticas. *Vide* o quadro 5.12 e a figura 5.7, onde estão documentados alguns exemplos de bronquiectasias e respetivas causas.

QUADRO 5.12

PADRÃO DE DISTRIBUIÇÃO DAS BRONQUIECTASIAS NA TCAR

- › FIBROSE QUÍSTICA E ABPA:
bilaterais e de predomínio nos lobos superiores
- › TUBERCULOSE:
unilaterais e de predomínio nos lobos superiores
- › INFEÇÕES VIRAIS NA INFÂNCIA:
predomínio nos lobos inferiores
- › MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS:
predomínio no lobo médio e associadas a padrão “árvore em botão”

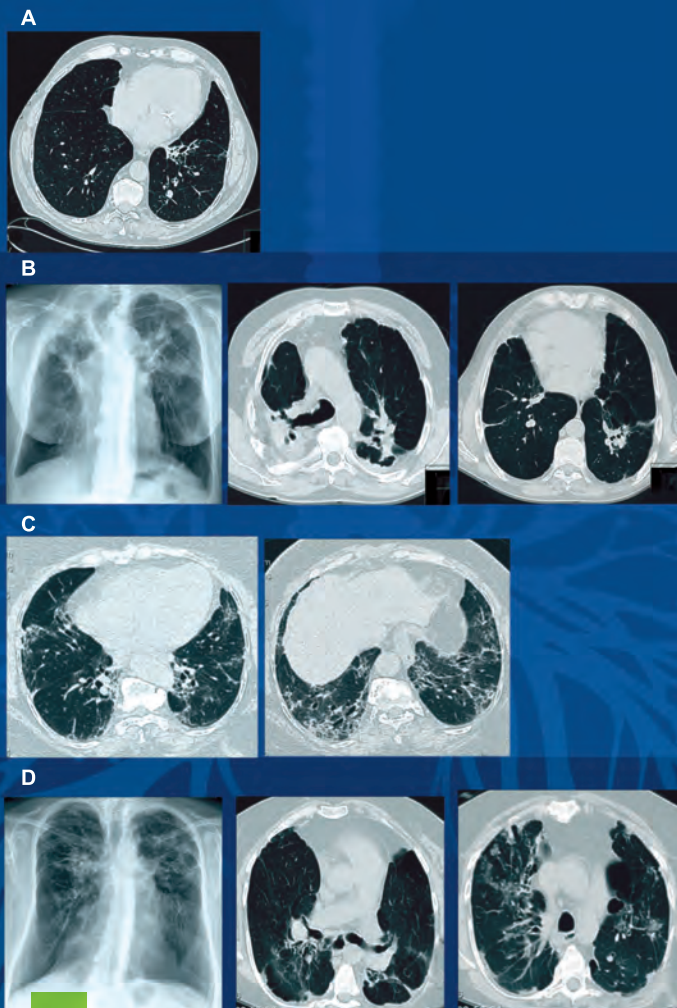


FIG.5.7

Em A, observam-se bronquiectasias no lobo inferior esquerdo secundárias a pneumonia. Em B verifica-se a presença de bronquiectasias sobretudo no lobo superior direito, como resultado de tuberculose (note-se a traqueo e broncomegalia, bem como a marcada hiperinsuflação pulmonar). Em C verifica-se a presença de bronquiectasias de tração na seqüência de doença intersticial pulmonar. Em D verifica-se a presença de bronquiectasias bilaterais, sobretudo nos lobos superiores em doente com ABPA em estágio V

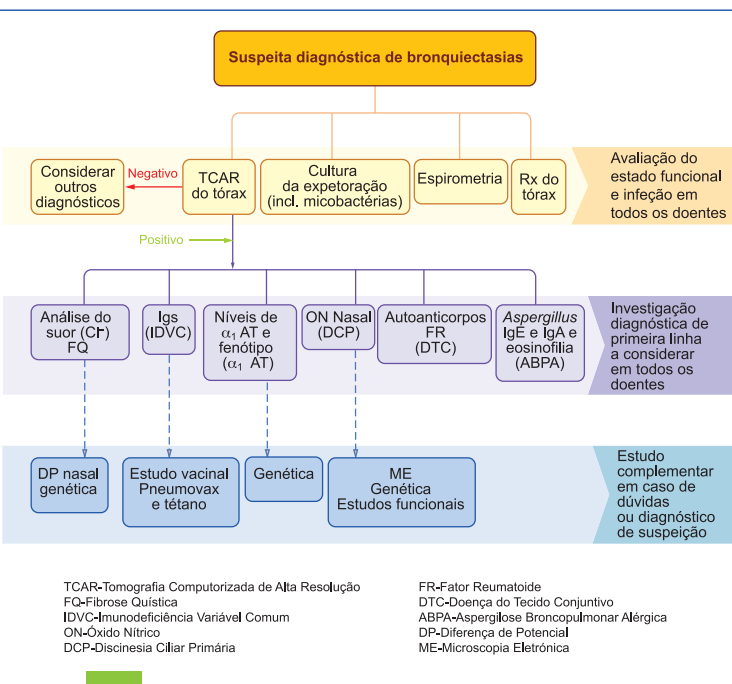


FIG.5.8 Abordagem diagnóstica da etiologia das bronquiectasias

Adaptado de Floto RA, Haworth CS. *ERS, Monograph* 2011

Monitorização da Atividade da Doença

A monitorização da doença baseia-se, sobretudo, na avaliação dos sintomas que consistem, em fase de agudização, num incremento da tosse, volume e purulência da expetoração, bem como ao aparecimento de hemoptises.

A análise microbiológica da expetoração tem aqui um papel central devendo ser efetuada em período de agudização, mas também em todas as consultas de doentes ambulatoriais de forma a orientar a estratégia antibiótica.

Cerca de 60 a 80% dos doentes com bronquiectasias estão colonizados por microrganismos potencialmente patogénicos. Os mais frequentemente isolados são o

Haemophilus influenzae (cerca de 14-52% das bronquiectasias não-FQ) e a *Pseudomonas aeruginosa* (cerca de 12-43% das bronquiectasias não-FQ). A presença desta última associa-se a doença pulmonar de maior gravidade e extensão, bem como a maior resposta inflamatória, com impacto negativo sobre o prognóstico.

A TCAR, apesar da sua importância no diagnóstico e nas exacerbações, não está indicada no seguimento destes doentes, com a possível exceção das imunodeficiências primárias onde poderá ter interesse.

TRATAMENTO DAS BRONQUIECTASIAS

O tratamento dos doentes com bronquiectasias é complexo e assenta em diversas vertentes (Figura 5.9).

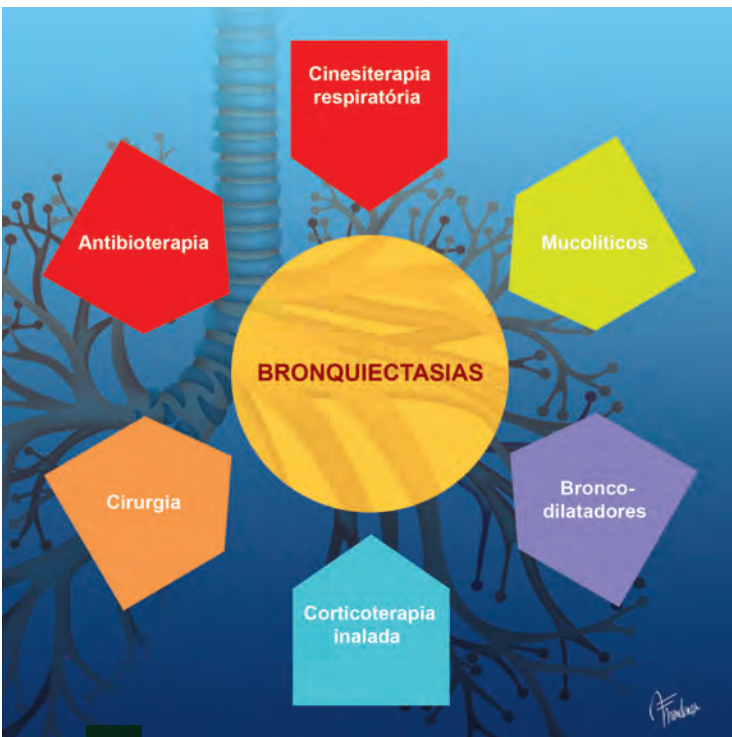


FIG.5.9 Esquema de tratamento de doentes com bronquiectasias

O tratamento das bronquiectasias implica o conhecimento da doença de base, levando à introdução de terapêutica específica, com conseqüente atraso na progressão da destruição pulmonar (como por exemplo as imunodeficiências com reposição de imunoglobulinas e a reposição de α 1- antitripsina nos doentes com déficit desta enzima).

Eliminação das secreções brônquicas: é o principal ponto de intervenção nestes doentes, não só porque reduz a carga de bactérias e outros agentes a nível intrabrônquico, como também conduz a uma melhoria sintomática importante. Independentemente da sua etiologia, todos os doentes com bronquiectasias devem ser incluídos em programas de reabilitação respiratória, por profissionais especializados, com vista a melhorar a tolerância física e a qualidade de vida. A drenagem postural e massagem vibratória podem ser complementadas com o uso de dispositivos ultrassônicos, de espirómetros ou mesmo de *flutter* que facilitam a higiene brônquica. Deve ser realizada cerca de uma a três vezes por dia, após o tratamento broncodilatador e previamente à utilização de antibióticos inalados.

Para facilitar a eliminação de secreções podem ser usados:

- » expetorantes, como a nebulização de soro hipertónico que, para além de estimular a tosse, aumentam a hidratação;
- » mucolíticos, também por via nebulizada, como a acetilcisteína que altera as propriedades reológicas da expetoração; por vezes condicionam broncospasmo o que limita a sua utilização.

Broncodilatadores: β_2 agonistas, anticolinérgicos ou metilxantinas, estão indicados nestes doentes enquanto patologia obstrutiva das vias aéreas. O seu uso é benéfico não só pela dilatação brônquica que conferem mas também porque facilitam a drenagem de secreções através do aumento da contração ciliar pelos receptores β_2 .

Corticoides inalados: enquanto terapêutica anti-inflamatória não têm uma forte evidência que suporte a sua utilização, no entanto, devem ser considerados em doentes mais sintomáticos ou com hiperreatividade brônquica.

Tratamento cirúrgico: é o único que pode ser curativo, pelo que deve ser sempre considerado em fases precoces. Encontra-se indicado nas bronquiectasias localizadas (mesmo as bilaterais desde que em territórios bem definidos), nas hemoptises maciças ou outras complicações infecciosas. O transplante pulmonar pode estar indicado nestes doentes também em casos selecionados.

Tratamento antibiótico: é um dos mais importantes e simultaneamente um dos mais controversos nesta patologia. O seu uso advém, na sua maioria, de estudos efetuados em doentes com FQ, cujos resultados são depois extrapolados para bronquiectasias de outra etiologia. O tratamento antibiótico pode considerar-se nas seguintes indicações (Figura 5.10):



FIG. 5.10 Esquema de tratamento de doentes com bronquiectasias

» Exacerbação

A escolha do antibiótico deve depender da existência de colonização ou infecção prévia conhecidas, daí que a sua utilização deve cobrir os agentes mais frequentemente isolados, como o *Haemophilus influenzae*, o *Streptococcus pneumoniae* e a *Pseudomonas aeruginosa*. Os princípios que regem a sua utilização são:

- › Doses altas são mais eficazes que doses mais baixas do mesmo antibiótico;
- › Expetoração purulenta no final de um esquema de antibioterapia associa-se a um período de tempo mais curto até à próxima exacerbação;
- › A melhoria clínica não se relaciona com uma melhoria espirométrica;
- › A dificuldade de se obter uma concentração antibiótica adequada no lúmen brônquico, associada à existência de biofilmes sugere que devem ser usados esquemas de antibioterapia de 14 dias (em casos documentados de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* podem estender-se aos 21 dias).

Classe de antibióticos mais indicada: **beta-lactâmicos com ou sem inibidores de beta-lactamases** caso se suspeite de organismos resistentes.

No caso de estarmos perante a presença de *Pseudomonas aeruginosa* os esquemas devem cursar com **ciprofloxacina 750mg b.i.d. por via oral**.

Se as exacerbações forem graves ou não resolverem com antibioterapia oral, os esquemas de **terapêutica endovenosa** devem ser constituídos por **2 antibióticos diferentes antipseudomonas**, por exemplo: **piperacilina/tazobactam, meropenem ou ceftazidima associados a um aminoglicosídeo**

» Erradicação

Não existem ensaios clínicos que suportem esta estratégia em bronquiectasias não-FQ, contudo, uma vez que o isolamento de determinados agentes, com

particular destaque para a *Pseudomonas aeruginosa*, confere um agravamento da doença e tem implicações prognósticas, os regimes de erradicação têm vindo a ganhar importância. Neste contexto, preconiza-se a utilização de **ciprofloxacina oral** em conjunto com um **antibiótico inalado (tobramicina ou colistina)**, durante 3 semanas e manter o inalado durante mais 3 a 12 meses.

Há quem advogue o uso de uma estratégia de erradicação no primeiro isolamento na expetoração de MRSA, contudo ainda não é consensual.

» Supressão crónica

Esta é talvez a atitude mais controversa, dados os riscos inerentes de resistência aos antibióticos e de alteração da flora microbiológica da expetoração. Contudo, os antibióticos ao reduzirem a carga bacteriana vão reduzir a inflamação nas vias aéreas, o que origina uma melhoria dos sintomas, menor número de exacerbações e conseqüente preservação da função pulmonar, pelo que, os esquemas de supressão crónica têm vindo a ganhar importância.

A sua utilização a longo prazo, está preconizada em doentes com exacerbações frequentes (≥ 3 /ano) a necessitar de antibioterapia e depende de isolamento microbiológico prévio, bem como de monitorização regular dos padrões de resistência futura. Pode ser administrada sob a forma oral ou inalada, dependendo do agente em causa. A forma inalada é frequentemente comprometida pelo desenvolvimento de broncospasmo, o que leva os doentes a abandonar a terapêutica.

FIBROSE QUÍSTICA

A FQ é a doença hereditária mais comum na raça branca e a sua transmissão ocorre de forma autossómica recessiva. A doença resulta da mutação do gene CFTR, o que se traduz no deficiente transporte de cloreto

através da membrana apical das células epiteliais com consequente disfunção de glândulas exócrinas e secreções desidratadas. Embora se trate de uma doença sistêmica, o desenvolvimento de bronquiectasias e a sua progressão para insuficiência respiratória é a maior responsável pela morbidade e mortalidade.

Nos últimos 50 anos, com a criação de centros especializados no tratamento destes doentes, aliado ao desenvolvimento de antibióticos e na abordagem nutricional, tem-se assistido a um aumento progressivo da sua sobrevivência (de cerca de 16 anos em 1970 para cerca de 40 anos nos indivíduos nascidos em 1990).

Apresentação Clínica

Os aspetos clínicos da FQ são diversos e podem ser esquematizados na figura 5.11.

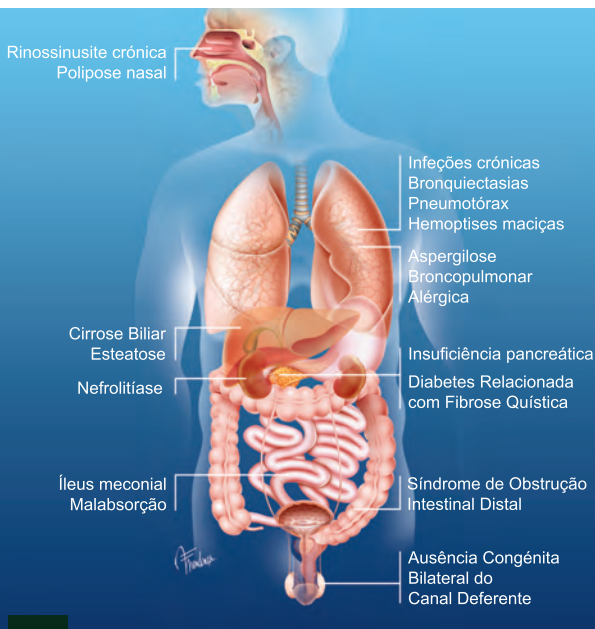


FIG.5.11 Órgãos afetados na fibrose quística

Adaptado de *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 4th ed.*

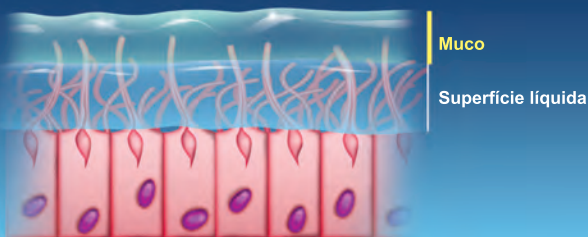
» Respiratórios

No trato respiratório superior, o aparecimento de polipose nasal é frequente nas crianças e um quadro de rinossinusite crónica é quase universal.

Vias aéreas inferiores: inicialmente predominam as queixas de bronquite e bronquiolites de repetição e, dependendo da progressiva destruição pulmonar, acabam por dar lugar aos sintomas supurativos.

A estase do muco e a desidratação do espaço periciliar permite a formação de placas e rolhões onde os microrganismos se desenvolvem e acabam por formar biofilmes (Figura 5.12). A partir daí, inicia-se uma resposta inflamatória crónica local cuja amplificação e progressão condiciona as seguintes alterações:

VIAS AÉREAS NORMAIS



VIAS AÉREAS NA FIBROSE QUÍSTICA

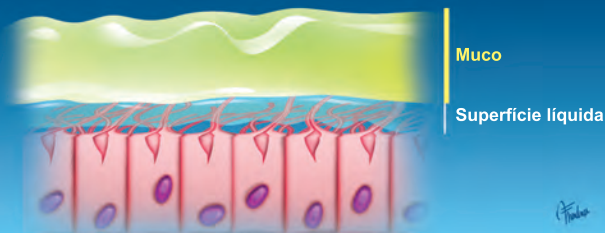


FIG.5.12

Esquema de célula epitelial; na membrana apical a incapacidade dos cílios funcionarem deve-se à desidratação do muco nessa localização

- › Bronquiectasias;
- › Pneumotórax (cuja incidência aumenta com a idade);
- › Hemoptises (a dilatação que as artérias brônquicas sofrem, associadas a infecção/inflamação pode condicionar a erosão das mesmas e levar ao aparecimento deste sintoma);
- › Insuficiência respiratória;
- › *Cor pulmonale*.

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) pode agravar o quadro clínico em cerca de 2% dos doentes.

Os agentes mais frequentemente identificados na expetoração dos doentes com FQ são o *Haemophilus influenzae* e o *Staphylococcus aureus* na infância, seguidos da colonização crónica pela *Pseudomonas aeruginosa*. Outros agentes, como a *Stenotrophomonas maltophilia* e o complexo da *Burkholderia cepacia* são também habitualmente isolados.

» Gastrintestinais e hepáticos

O sintoma mais precoce e típico da FQ é o aparecimento de íleo meconial no recém-nascido. No adolescente e jovem adulto pode ocorrer a síndrome de oclusão intestinal distal secundária à desidratação do conteúdo intestinal.

O pâncreas, afetado em mais de 90% dos casos, com a obstrução dos seus ductos sofre um processo progressivo de autodigestão o que condiciona insuficiência exócrina (manifestada por esteatorreia, má nutrição, atraso no crescimento e défice de vitaminas lipossolúveis [A, D, E e K]) e endócrina (com o aparecimento de diabetes). Outra das manifestações possíveis são episódios de pancreatite aguda.

A nível hepático pode assistir-se a esteatose, cirrose biliar focal e colelitíase.

» Outras manifestações clínicas

A maioria dos indivíduos do sexo masculino com FQ (cerca de 98%) são inférteis pela azoospermia obstrutiva, enquanto nas mulheres tal não se verifica.

Outras manifestações possíveis da doença incluem osteoporose, osteoartropatia hipertrófica e nefrolitíase.

Diagnóstico

O diagnóstico é sugerido pela clínica e história familiar, complementado por exames específicos. A maioria dos doentes é diagnosticada em idade pediátrica e apresenta a forma clássica da doença (infecções respiratórias recorrentes, insuficiência pancreática exócrina, má progressão estatoponderal e infertilidade masculina), contudo tem-se assistido ao diagnóstico crescente da doença em indivíduos adultos. Estes apresentam, sobretudo, um quadro denominado atípico ou não-clássico caracterizado por:

- › Doença pulmonar de menor gravidade;
- › Suficiência pancreática;
- › Prova de suor normal ou com valor intermédio.

Os exames específicos para o diagnóstico são a prova do suor (cloretos elevados no suor) ou a identificação de duas mutações no gene CFTR ou a evidência de disfunção da proteína CFTR no epitélio nasal.

Do ponto de vista radiológico, a alteração mais frequente para além dos sinais de hiperinsuflação pulmonar consiste em imagens nodulares e quísticas (Figura 5.13).



FIG.5.13

Radiografia convencional e imagens de TC tórax de doente com fibrose quística. Note-se as imagens nodulares e quísticas dispersas nos dois campos pulmonares (Rx) e a sua tradução nas várias bronquiectasias quísticas e cilíndricas (TC)

A avaliação funcional respiratória, fundamental para a documentação da gravidade da obstrução brônquica, tem um papel importante no seguimento destes doentes uma vez que a progressão da doença pode ocorrer sem a alteração dos sintomas respiratórios habituais. Ou seja: as provas de função respiratória podem servir como instrumento de “antecipação” de exacerbações.

Terapêutica

O tratamento dos doentes com FQ é dividido em dois grupos.

» Manifestações pulmonares

Este grupo assenta numa lógica semelhante à descrita na figura 5.9, ainda que com especificidades inerentes à FQ.

A cinesiterapia e a criação de um programa de reabilitação respiratória individualizado constituem um pilar fundamental. A utilização de broncodilatadores e a corticoterapia inalada seguem os mesmos princípios atrás descritos.

A utilização de mucolíticos depende da determinação diagnóstica, uma vez que a dornase α (enzima proteolítica que cliva os polímeros de DNA) inalada diariamente é uma das terapêuticas estabelecidas para o tratamento das bronquiectasias nos doentes com FQ a partir dos 5 anos, contudo, o seu uso em bronquiectasias não-FQ é contra-indicado, uma vez que se associa a um aumento de exacerbações, de internamentos, de uso de antibióticos e de declínio da função pulmonar.

No que respeita à abordagem cirúrgica, esta está limitada ao transplante. A sobrevida obtida, através do transplante pulmonar, não é extensa mas tem vindo progressivamente a aumentar, fruto de melhores esquemas imunossupressores. A FQ, dentro das várias patologias referenciadas para este procedimento, obtém uma das melhores taxas de sobrevida.

A antibioterapia na FQ tem esquemas bem definidos (figura 5.10). Assim, ao contrário das bronquiectasias não-FQ, nestes doentes os esquemas de erradicação na colonização inicial e os de supressão crónica na colonização crónica encontram-se bem suportados pela evidência científica. Tal como para as bronquiectasias de outra etiologia, é importante co-

nhecer e monitorizar os agentes isolados na expetoração de forma a orientar a antibioterapia.

» Manifestações extrapulmonares

Uma das principais estratégias de intervenção reside no controlo nutricional conseguido através de uma dieta hipercalórica, uma vez que as necessidades calóricas diárias se encontram aumentadas.

Terapêutica recomendada: (quadro 5.13)

QUADRO 5.13

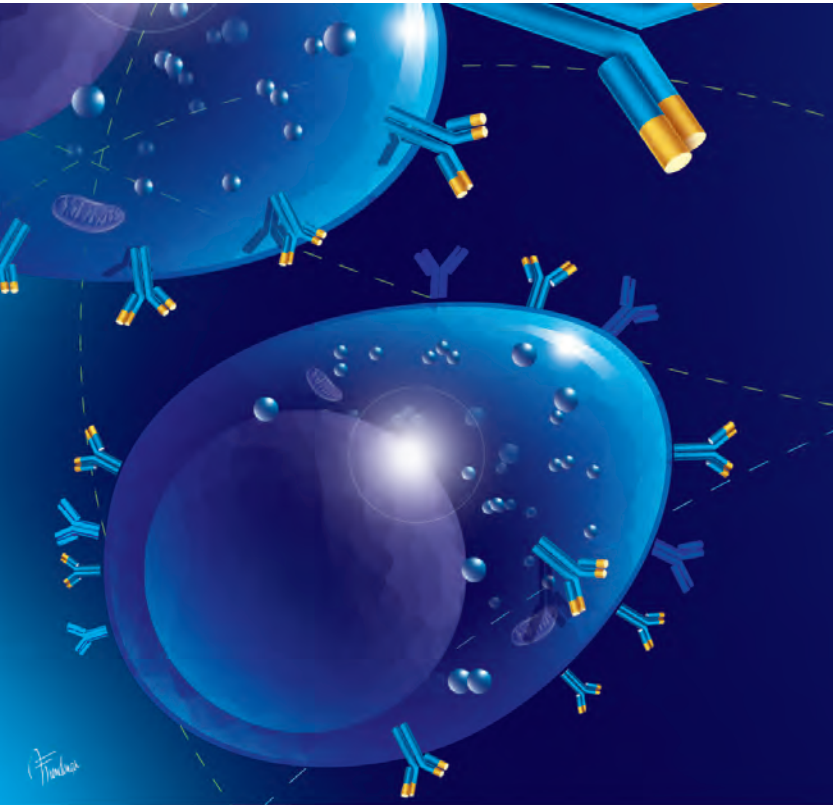
TERAPÊUTICA DAS MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES

- › INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA:
substituição enzimática e de vitaminas lipossolúveis
- › DIABETES:
insulinoterapia
- › DOENÇA HEPATOBILIAR:
ácido ursodesoxicólico; transplante hepático
- › SÍNDROME OCLUSÃO INTESTINAL DISTAL:
hidratação, entubação nasogástrica e colonoscopia terapêutica
- › OSTEOPOROSE:
suplementação de cálcio e vitamina D; bifosfonatos

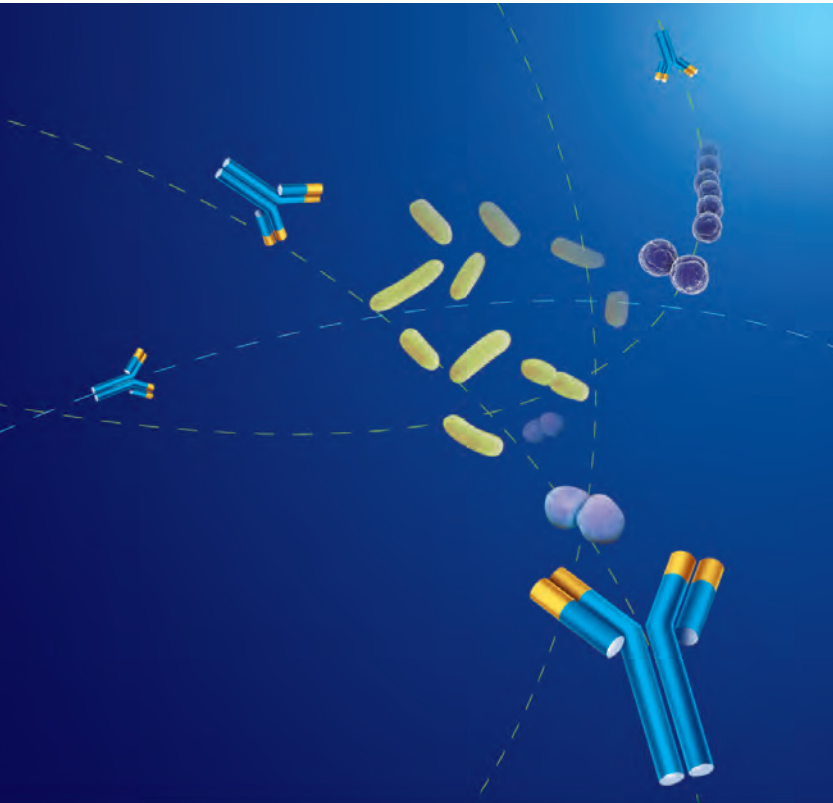
BIBLIOGRAFIA

- › Amorim A, Gracia Róldan J. Bronquiectasias: será necessária a investigação etiológica? *Rev Port Pneumol* 2011;17(1):32-40.
- › Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med*; Vol. 346;18:1383-1393.
- › Bugalho de Almeida A *et al.* Pneumologia Clínica, Vol. III. Clínica Universitária de Pneumologia – FML/HSM 2010.
- › Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;21:Suppl. 41:46s-53s.
- › Burke JP. Conference: How to maintain the miracle of antibiotics. *The Lancet* 1995;345(8955):977.
- › Burtin C, Decramer M, Gosselink R, Janssens W, Troosters T. Rehabilitation and acute exacerbations. *Eur Respir J* 2011;38:702-712.
- › Carro LM. Antibioterapia inhalada: Nuevas perspectivas. *Rev Patol Respir* 2009;12(Supl.1):39-41.
- › Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-1238.
- › Fishman AP *et al.* Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 4th ed. *The McGraw-Hill Inc.* 2008.
- › Floto RA, Haworth CS. Bronchiectasis. *European Respiratory Society Monograph*, Vol. 52. 2011.
- › Flume PA *et al.* Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines – Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;Vol. 180:802-808.
- › Fuster CO, Frías JP. Actualización en el manejo de las bronquiectasias. *Neumosur* 2009;21(1):16-25.
- › Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Disponível em <http://www.goldcopd.org/>
- › MacNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss Med Wkly* 2003;133:247-257.
- › Martínez-García MA. ¿Dónde están las bronquiectasias? *Rev Patol Respir* 2009;12(Supl.1):42-47.
- › McCrory D, Brown C, Gelfand S, Bach P. Management of Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 2001;119:1190-1209.
- › Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65:i1-i58.
- › Rosen MJ. Chronic Cough Due to Bronchiectasis. *Chest* 2006; 129:122S-131S.

- › Sena Lino J, Martins F, Murinello N, Baptista P. Indicações actuais da cirurgia das bronquiectasias. *Rev Port Pneumol* 2008;Vol. XIV Suplemento 1:S80-S86.
- › Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J* 2010;35:1209-1215.
- › Vendrell M *et al.* Normativa SEPAR: Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008;44(11):629-40.



6



IMUNOTERAPIA INESPECÍFICA NA PREVENÇÃO DAS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS

António Sousa Vieira, Otorrinolaringologista

Carlos Robalo Cordeiro, Pneumologista

Maria Leonor Bento, Pediatra

Luís Miguel Borrego, Imunoalergologista





IMUNOMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DAS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS ALTAS - RECOMENDAÇÕES DO “EPOS 2012” PARA A RINOSSINUSITE

António Sousa Vieira, Otorrinolaringologista

Nos tempos atuais, os custos da saúde na Europa e no mundo são um problema na ordem do dia. Nunca, como agora, a sua racionalização foi tão discutida nos gabinetes ministeriais e nos *media*. A comunidade médica, como parte ativa e fundamental na preservação da qualidade dos serviços prestados aos doentes, tem desenvolvido um esforço, sobretudo na última década, para pautar a sua prática na Medicina Baseada na Evidência, com o objetivo de alcançar a melhor relação benefício/custo na prestação dos cuidados médicos.

Neste contexto, alguns factos epidemiológicos sobre a Rinossinusite (RS) chamaram a atenção dos Otorrinolaringologistas europeus:

- » Os doentes com rinosinusite aguda (RSA) recorrente têm um custo médio de imputação direto à saúde de 1,091 dólares/ano em média (EUA);¹
- » Os gastos com saúde são significativamente maiores com a rinosinusite crónica (RSC) do que com outras doenças, tais como a úlcera péptica, a asma aguda ou a febre dos fenos;²
- » As despesas de saúde que uma família suporta são mais elevadas naquelas com pacientes com sinusite e asma;³
- » Na Europa, os custos diretos do tratamento dos doentes com RSC grave, num hospital universitário, são de US \$1,861 /ano;⁴
- » Os custos indiretos da RS são responsáveis por 40% do custo total;⁵
- » Um componente importante dos custos indiretos resulta do absentismo e do presenteísmo (redução da produtividade). Para se ter uma noção do impacto na economia do absentismo por doença, a Alemanha gastou, em 2001, 44,76 biliões de euros e o Reino Unido 11 biliões de libras, principalmente devido ao absentismo provocado pelas doenças osteomusculares e respiratórias. Já o presenteísmo foi responsável pela perda nas empresas americanas de 150 biliões de dólares/ano, devido a doenças onde se incluíam as respiratórias;^{5,6,7,8,9,10}
- » Pacientes com RS perdem em média 6 dias de trabalho/ano devido à doença.¹¹

Estes factos, associados à necessidade de obter uma melhor qualidade e standardização da investigação científica e uma prática clínica baseada na evidência, fez com que os Otorrinolaringologistas Europeus, com o apoio de colegas de todo o mundo, levassem a cabo uma análise de todos os trabalhos publicados mundialmente sobre RS. Deste trabalho resultaram recomendações,

a vários níveis, do diagnóstico ao tratamento da rinosinusite aguda e crônica na criança e no adulto. O primeiro documento, denominado EP3OS foi lançado em 2005,¹² mas os sucessivos trabalhos apresentados nos últimos anos sobre RS levaram já a duas revisões, uma em 2007¹³ e a última, já este ano, denominada EPOS 2012.¹⁴

Em todos os EPOS, as recomendações foram sempre baseadas no grau de evidência conforme os critérios apresentados na tabela 6.1.¹⁴ Desses critérios resultou para a RSC sem pólipos (Tabela 6.2)¹⁴ que o tratamento recomendado na sua evidência máxima deve englobar a par dos corticoides inalatórios, das irrigações salinas e dos antibióticos orais, lisados bacterianos, especificamente o OM 85-BV.¹⁵

Demonstrou-se que o mecanismo de ação do OM 85-BV¹⁵ provoca: melhoria da resposta imune a nível celular e humoral, restaura as propriedades das membranas deficientes dos linfócitos T, estimula a produção de interferão gama e aumenta a concentração de IgA secretora na saliva e de IgG no soro.¹⁵

Em conclusão, a imunomodulação é, portanto, um tratamento que deve ser considerado como um complemento ao tratamento médico padrão em adultos com RSC sem pólipos (Grau de recomendação A)¹⁴ e um adjuvante decisivo na redução dos custos de saúde que todos queremos minimizar.

TABELA 6.1

CATEGORIAS DE EVIDÊNCIA	
Ia	Evidência de metanálises de ensaios controlados e randomizados
Ib	Evidência de pelo menos um ensaio controlado e randomizado
IIa	Evidência de pelo menos um ensaio controlado não randomizado
IIb	Evidência de pelo menos um outro tipo de estudo quasi-experimental
III	Evidência de estudos descritivos não experimentais, como estudos comparativos, de correlação ou de caso controlado
IV	Evidência de relatórios de comissões de peritos ou opiniões/ experiência clínica de autoridade respeitadas ou ambos
FORÇA DE RECOMENDAÇÃO	
A	Diretamente baseada na categoria I de evidência
B	Diretamente baseada na categoria II de evidência ou recomendação extrapolada da categoria I de evidência
C	Diretamente baseada na categoria III de evidência ou recomendação extrapolada da categoria I ou II de evidência
D	Diretamente baseada na categoria IV de evidência ou recomendação extrapolada da categoria I, II ou III de evidência

TABELA 6.2
**EVIDÊNCIA DO TRATAMENTO E RECOMENDAÇÕES
 PARA ADULTOS COM RINOSSINUSITE CRÔNICA
 SEM PÓLIPOS NASAIS*%**

TERAPIA	NÍVEL	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	RELEVÂNCIA
Corticoides tópicos	Ia	A	sim
Irrigação nasal salina	Ia	A	sim
Lisados bacterianos (OM-85 BV)	Ib	A	inconclusiva
Terapia antibiótica oral curta <4 semanas	II	B	durante as exacerbações
Terapia antibiótica oral longa ≥12 semanas**	Ib	C	sim, especialmente se IgE não elevada

TABELA 6.2
EVIDÊNCIA DO TRATAMENTO E RECOMENDAÇÕES
PARA ADULTOS COM RINOSSINUSITE CRÔNICA
SEM PÓLIPOS NAsAIS*% (CONT.)

TERAPIA	NÍVEL	GRAU DE RECOMENDAÇÃO	RELEVÂNCIA
Corticoides orais	IV	C	inconclusiva
Mucolíticos	III	D	não
Inibidores da bomba de prótons	III	D	não
Descongestionante oral/nasal	Sem dados	D	não
Evição alérgica em doentes alérgicos	IV	D	sim
Anti-histamínicos orais em doentes alérgicos	Sem dados	D	não
Probióticos (herbal)	Sem dados	D	não
Imunoterapia	Sem dados	D	não
Probióticos	Ib (-)	A(-)	não
Antimicóticos tópicos	Ib (-)	A(-)	não
Antimicóticos sistêmicos	Sem dados	A(-)	não
Antibióticos tópicos	Ib (-)	A (-) [§]	não

* alguns destes estudos também incluíram doentes com rinosinusite crônica com pólipos nasais

§ exacerbações agudas de rinosinusite crônica devem ser tratadas como rinosinusites agudas

§ grau A de recomendação para não usar

** o nível de evidência para macrólidos em todos os doentes com rinosinusite crônica sem pólipos nasais é Ib e força de recomendação C (2 estudos duplamente cegos controlados por placebo são contra-ditórias); existe indicação de melhor eficácia na rinosinusite crônica sem pólipos nasais com IgE normal-nível de recomendação A

BIBLIOGRAFIA

- 1| Amooore JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology* 1983 Mar;21(1):49-54.
- 2| Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2011 Jul;120(7):423-7.
- 3| Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Additional disease burden from hay fever and sinusitis accompanying asthma. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 2009 Sep;118(9):651-5.
- 4| Aghthoven V. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2002;40(2):69-74.
- 5| Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003 Jan;45(1):5-14.
- 6| Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;103(3):408-14.
- 7| Stankiewicz J. Impact of chronic rhinosinusitis on work productivity through one-year follow-up after balloon dilation of the ethmoid infundibulum. *Int Forum of Allergy and Rhinology* 2011;(1):38-45.
- 8| Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. *Curr Med Res Opin* 2007 Apr;23(4):811-9.
- 9| Bramley TJ, Lerner D, Sames M. Productivity losses related to the common cold. *J Occup Environ Med* 2002 Sep;44(9):822-9.
- 10| 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.
- 11| Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127(5):367-76.
- 12| Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005 May;60(5):583-601.
- 13| Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007 Jun;45(2):97-101.

- 14| Fokkens W, Lund V, Mullol J, Bachert C *et al.* EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012 Mar; 50:supplement 23
- 15| Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis—a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989 Nov;27(11):530-4.





IMUNOMODULAÇÃO NA PREVENÇÃO DAS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS

Carlos Robalo Cordeiro, Pneumologista

O panorama epidemiológico da DPOC não está completamente esclarecido. Se se pensa que mais de 15% da população mundial tenha DPOC, sabe-se também que uma percentagem significativa destes doentes não está identificada, considerando-se aliás, que apenas 25% esteja diagnosticada. A OMS aponta para que, em 2020, **esta doença respiratória seja a terceira causa de morte a nível global.**

Em Portugal, esta evolução é também notória, já que, de uma prevalência de 5,34%, encontrada em estudo conduzido há mais de 10 anos, se reconhece, com base noutro trabalho de campo recente (inserido em iniciativa internacional e patrocinada pela SPP) que, atualmente, a percentagem da população portuguesa a sofrer de DPOC será superior a 14%.

A DPOC é uma doença crónica, com importante componente sistémico, embora prevenível e tratável, estando maioritariamente relacionada com o hábito tabágico.

As exacerbações, maioritariamente relacionadas com infeções respiratórias, sobretudo de etiologia bacteriana, são hoje entendidas como um dos maiores problemas da DPOC, estando frequentemente associadas a hospitalizações e a um maior risco de mortalidade.

Da estratégia terapêutica que o GOLD (www.goldcopd.org) recomenda, faz parte, entre outros parâmetros, o tratamento e a prevenção das exacerbações.

De acordo com as evidências científicas, apenas a cessação tabágica, a oxigenoterapia em doentes com insuficiência respiratória e a cirurgia de redução de volume em alguns doentes com enfizema bolhoso, podem minimizar o impacto da DPOC. Segundo o GOLD, não existem tratamentos que modifiquem o declínio, a longo prazo, da função pulmonar, sendo que a farmacoterapia na DPOC é utilizada exclusivamente para reduzir os sintomas e eventuais complicações.

A **imunoterapia** está entre as diversas terapias que têm sido utilizadas para a prevenção das infeções respiratórias e, por conseguinte, das exacerbações.

A recomendação da imunoterapia, por parte do GOLD, tem como fundamento os resultados de vários estudos que demonstraram que o OM-85 diminui a gravidade e a frequência das exacerbações em doentes com DPOC, sendo necessários mais estudos que avaliem os efeitos destas terapias em regimes prolongados e com uma população patológica mais alargada.

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, conduzido por Soler e publicado na *Respiration*, foram avaliados os efeitos de OM-85 em 73 idosos com idades entre os 40 e os 75 anos, DPOC ligeira a moderada e média de $FEV_1 < 50\%$. Com uma duração de 16 semanas, o estudo revelou uma redução de 23,7% da taxa cumulativa de exacerbações nos doentes tratados com OM-85.

Estes resultados vêm confirmar o que Orcel já tinha publicado há uns anos, isto é: os doentes tratados com OM-85, apresentam uma redução significativa de 40% da ocorrência de bronquite aguda, uma maior taxa de doentes sem infeções, 28% de redução do consumo de antibióticos e um decréscimo significativo da administração de mucolíticos, corticosteroides e paracetamol.

Podemos concluir destes dois trabalhos que o OM-85 previne eficazmente e com boa tolerabilidade as infeções do trato respiratório inferior em doentes com DPOC.

Em doentes com DPOC em estágio mais avançado, um trabalho realizado por um grupo de especialistas chineses veio também demonstrar que OM-85 reduziu significativamente a taxa de incidência de exacerbações agudas, a gravidade e a duração de cada episódio.

Também em doentes com DPOC grave, Collet e colaboradores comprovaram que, em comparação com placebo, OM-85 permitiu: redução da taxa de exacerbações agudas, redução de 30% do risco de hospitalização, redução de 55% da duração da hospitalização e uma ligeira melhoria da dispneia.

De uma forma resumida, podemos dizer que a abordagem da DPOC tem de assentar numa estratégia conjunta, associando os benefícios dos agonistas β_2 de longa duração, do tiotrópio, dos esteroides inalados, da terapêutica combinada, de novas moléculas a introduzir em breve no mercado (roflimulast e novos broncodilatadores, entre outros) e também dos imunoestimuladores.





TERAPÊUTICA IMUNOMODULADORA NA PREVENÇÃO DAS INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS NA CRIANÇA

Maria Leonor Bento, Pediatra

As **infecções respiratórias agudas** são a principal causa de morbidade e mortalidade a nível mundial. Na idade pediátrica, a incidência é mais elevada nos grupos etários mais baixos, verificando-se seis ou mais episódios de infecções respiratórias agudas por ano. São vários os fatores responsáveis, sendo de realçar uma maior exposição aos agentes patogénicos respiratórios (vírus e bactérias) com a entrada nos jardins de infância em idade muito precoce (antes do sexto mês de vida), a imaturidade dos mecanismos de defesa e fatores do meio ambiente, com especial relevo para o tabagismo passivo.

Ao nascer, o bebé é um ser imunologicamente competente mas imunologicamente inexperiente. Os mecanismos de **imunidade celular** estão bem desenvolvidos, observando-se uma boa resposta dos linfócitos T a antígenos específicos, como a vacinação BCG, administrada na maternidade. No entanto, a **imunidade humoral** é imatura, sobretudo durante os primeiros dois anos,

havendo uma incapacidade de responder eficazmente a antígenos polissacarídeos capsulares (*meningococcus*, *hemophylus*, *pneumococcus*), infecções que são muito graves neste período da vida e para as quais foram desenvolvidas vacinas específicas - vacinas conjugadas, que através da estimulação dos linfócitos T vão estimular a produção de anticorpos específicos pelos linfócitos B, permitindo a obtenção de um nível sérico de anticorpos eficaz e duradoira.

A **imunidade das mucosas** é igualmente imatura, quer ao nível da mucosa intestinal (GALT- *gut associated lymphoid tissue*), quer ao nível da mucosa do aparelho respiratório (BAL- *bronquial associated lymphoid tissue*). A nível das mucosas existe um défice fisiológico de anticorpo IgA secretor, observando-se uma ausência deste anticorpo no recém-nascido, o qual se mantém até cerca do décimo dia de vida. Este défice é compensado nas crianças alimentadas com leite materno, o qual é rico em IgA secretora e em células imunologicamente competentes. As crianças em que o aleitamento materno não é efetuado, ou é de curta duração, são mais suscetíveis às infeções.

O desenvolvimento do sistema imune é muito ativo durante a idade pré-escolar (entre os dois e cinco anos de idade), observando-se um aumento dos órgãos linfoides secundários, amígdalas, adenoides e gânglios linfáticos, o qual, quando exagerado, pode ser causa de patologia obstrutiva das vias aéreas superiores com repercussões importantes a nível auditivo, tais como a otite serosa com surdez de transmissão e os quadros de apneia do sono.

O grande número de infeções respiratórias ao longo do ano, a par das complicações que lhes são inerentes, são um fator que interfere com a qualidade de vida da criança e da família e que acarreta custos elevados. A prevenção das infeções respiratórias infantis é assim uma prioridade.

Nas crianças de risco atópico, as infecções respiratórias, sobretudo de etiologia viral, são muitas vezes responsáveis pelo aparecimento dos sintomas de alergia respiratória, ou seu agravamento, com especial relevo para a asma brônquica.

O **princípio da imunomodulação** consiste na amplificação dos mecanismos fisiológicos de defesa do nosso organismo, com melhoria das defesas contra os microrganismos invasores e prevenção das infecções virais e bacterianas. Recentemente, diferentes trabalhos publicados têm demonstrado a eficácia da **imunostimulação não específica**, recorrendo a extratos bacterianos liofilizados que incluem na sua composição as bactérias responsáveis pelas infecções respiratórias comuns. Após a sua administração por via oral, atuam por ativação/estimulação dos dois braços da imunidade: **imunidade inata**, representada por macrófagos e células dendríticas, através da ativação via recetores *Toll-Like* e ativação das células *Natural Killer* (NK), e **imunidade adaptativa**, com estimulação das células imunocompetentes: linfócitos T e linfócitos B.

Ao nível da **imunidade celular**, os lisados bacterianos estimulam uma resposta Th_1 com aumento da produção do IFN- γ , importante mecanismo de defesa contra as infecções virais.

Ao nível da **imunidade humoral**, a terapêutica imunostimulante aumenta os níveis séricos de anticorpos IgA, IgG, IgM e aumenta a produção do anticorpo de IgA secretor ao nível das mucosas. Este aumento mantém-se para além do período de tratamento, habitualmente de três meses.

Na criança, a terapêutica imunomoduladora é eficaz a partir do sexto mês de vida, altura em que, fisiologicamente, se observa uma diminuição dos níveis séricos de anticorpos. Esta idade, designada por **idade de imunodeficiência transitória da criança**, prolonga-se para além do primeiro ano de vida, sendo contudo

variável de uma criança para outra. Corresponde habitualmente à entrada da criança para a creche, com maior risco de infecção.

Nas crianças alérgicas, portadoras de asma brônquica, a terapêutica imunomoduladora deve ser efetuada com o objetivo de reduzir o número de episódios infecciosos, os quais são frequentemente responsáveis pelo aparecimento ou agudização das crises.

De acordo com estudos publicados, a terapêutica imunomoduladora tem mostrado, na criança, uma excelente tolerabilidade e um perfil de segurança semelhante ao do placebo.

Em conclusão, a **terapêutica imunomoduladora** tem indicação para ser administrada na criança a partir do sexto mês de vida, para prevenção das infecções do trato respiratório superior e inferior e, nas crianças com asma brônquica, para prevenção das agudizações precipitadas pelas infecções, sobretudo de etiologia viral.





PAPEL DA IMUNOTERAPIA INESPECÍFICA NA PREVENÇÃO DE INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS NO DOENTE COM PATOLOGIA ALÉRGICA

Luis Miguel Borrego, Imunoalergologista

A **alergia** é uma epidemia que afeta cerca de um terço da população global e compromete a qualidade de vida dos doentes. Os alergénios são os principais causadores da reação alérgica, no entanto, particularmente nos doentes com asma e rinite, o fator infeccioso não pode ser desvalorizado, uma vez que as infeções são comumente fatores desencadeantes e de exacerbação da doença de base, particularmente no caso da asma brônquica.

Existem estudos que documentam uma redução de 25 a 50% do número de episódios infecciosos nos doentes asmáticos sob imunoterapia inespecífica, o que vem de encontro à prática clínica diária, uma vez que os doentes asmáticos relatam um alívio sintomático muito significativo e uma melhoria da qualidade de vida muito importante. Tal facto justifica a grande afluência de doentes à consulta para pedir renovação da prescrição

de imunoterapia inespecífica, de forma a sentirem-se mais protegidos contra as infeções e consequente exacerbação da sua doença alérgica de base.

Do ponto de vista imunológico, foi considerado, durante muitos anos, que as doenças alérgicas surgiram por um desequilíbrio Th_1/Th_2 , com predomínio desta última população de células T, particularmente nas crianças que, nos primeiros anos de vida, tivessem pouco contacto com agentes infecciosos, o que impediria a maturação do sistema imune no sentido da resposta usual contra a agressão, que se baseia numa resposta Th_1 .

Posteriormente, esta teoria designada de higiénica, foi abandonada pela descoberta da existência de células T reguladoras, que têm um efeito imunomodelador e de homeostasia do sistema imune. Atualmente, considera-se que nos indivíduos geneticamente suscetíveis, e na presença de estímulos ambientais, surgem as doenças alérgicas, classicamente por polarização da resposta imune no sentido Th_2 , nos doentes com uma redução e/ou disfunção das células T reguladoras.

Neste sentido, vários estudos no modelo animal comprovaram que a administração oral de imunoterapia inespecífica inibe a resposta inflamatória e a hipersecreção mucosa, permitindo um controlo da inflamação pulmonar e da hiperreatividade brônquica. Foi também documentada a existência de uma inibição *in situ* da ativação das células dendríticas ao nível da mucosa das vias aéreas, e um recrutamento local das T reguladoras.

Deste modo, a par do efeito sobejamente demonstrado no âmbito da proteção contra infeções respiratórias recorrentes, a utilização de imunoterapia inespecífica está também associada a imunomodulação da doença alérgica, com um decorrente benefício na redução dos sintomas asmáticos, tais como a sibilância.

Acresce ainda o facto de que a sibilância é particularmente frequente em crianças em idade pré-escolar, muitas vezes decorrente de infeções respiratórias, também muito comuns nesta faixa etária. Neste sentido, refira-se inclusivamente a existência de trabalhos publicados que documentam a redução em 35% dos episódios de sibilância e de infeções respiratórias em crianças de idade pré-escolar, sob terapêutica com imunoterapia inespecífica. Paralelamente, verificaram ainda uma redução da taxa de hospitalizações e encurtamento do tempo de cada crise. Estas evidências permitem inferir que esta terapêutica pode ser encarada como complementar, a fim de reduzir o número e a duração de infeções respiratórias e por conseguinte a sibilância nas crianças.

Uma consideração final impera sobre a segurança na utilização de imunoterapia inespecífica, encontrando-se comprovado o seu perfil muito favorável de tolerabilidade e de segurança.

Em súpula, encontra-se claro e fundamentado o papel atual da **imunoterapia inespecífica** como uma prevenção indiscutível das infeções e consequentemente das agudizações alérgicas, ao mesmo tempo que se abrem novas perspetivas na imunomodulação da doença alérgica.



NOTAS
BIOGRÁFICAS
DOS AUTORES



ALEXANDRA MARIA PINTO DE CASTRO VASCONCELOS

Assistente Hospitalar de Pediatria, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE (HFF). Responsável pela consulta de infeções sexualmente transmissíveis (crianças e adolescentes em contexto de abuso sexual), HFF.

Pós-graduação em Medicina Tropical - London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM), Tanzânia e Uganda, 2010.
University College London Hospital (UCLH): formação clínica na área da adolescência e medicina tropical, 2011.

Cooperação médica voluntária internacional - Instituto Marquês de Valle-Flôr (IMVF) na República Democrática de São Tomé e Príncipe. Conceção e implementação do projeto “*Reanimação do recém-nascido e apoio ao parto; sinais de alarme nos primeiros meses de vida*”. Atividade clínica, formação teórico-prática de profissionais de saúde, apetrechamento de sete maternidades de STP, 2010.

Docente convidada no Mestrado de Farmacovigilância da Faculdade de Farmácia de Lisboa, 2011.

Vários trabalhos apresentados em reuniões nacionais e internacionais. 6 artigos publicados; 2 primeiros prémios como autora, 1 prémio e 1 menção honrosa como coautora. Formadora em vários cursos de formação destinados a médicos e outros profissionais de saúde.
3 Projetos de Investigação Clínica.

ANTÓNIO SOUSA VIEIRA

Diretor da Unidade de ORL do Hospital da Boavista, Porto, desde 1998.

Assistente Graduado de Otorrinolaringologia do Hospital Geral de Santo António, Porto, até 2000.

Presidente da Sociedade Portuguesa de ORL de 2010 a 2013.
Tesoureiro e membro do *Executive Board of European Academy of Facial Plastic Surgery*, de 2009 a 2012.

Delegado Português na Sociedade Europeia de Rinologia (ERS), desde 2006.

Membro da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervicofacial, American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, European Respiratory Society e EAFPS.

CARLOS ROBALO CORDEIRO

Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia, Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), desde 1999.

Coordenador da Unidade de Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas do Departamento de Ciências Pneumológicas e Alergológicas dos HUC, 2003/2009.

Coordenador do Centro de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, desde 2006.

Professor Associado de Pneumologia da FMUC, desde 2009.

Regente da Disciplina de Pneumologia da FMUC, desde 2010.

Delegado Português na UEMS, 2000/2006.

Presidente do Colégio de Pneumologia da Ordem dos Médicos, 2006/2009.

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, desde 2010.

Chairman do Grupo Científico *Diffuse Parenchymal Lung Disease* da European Respiratory Society (ERS), desde 2008 (anterior Secretário, 2005/2008).

Membro eleito do Council da ERS, desde 2008.

Membro do ERS Long Range Planning Committee e Membro do ERS Evaluation Committee, desde 2010.

Membro eleito do Executive Committee da WASOG (World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders), desde 2011.

JOÃO EDUARDO CASTRO CAMPOS BRITO SUBTIL

Assistente Hospitalar de Otorrinolaringologia, Hospital Beatriz Ângelo (Loures).

Responsável pela Unidade de Rinologia, Hospital Beatriz Ângelo (Loures).

Otorrinolaringologista no Hospital CUF Descobertas, Lisboa.

Otorrinolaringologista no Hospital de Pulido Valente (Lisboa) desde 2006 até 2011.

Foi responsável pela Consulta de vertigem e patologia vestibular do Hospital de Pulido Valente.

Membro da Comissão de Rinologia da Sociedade Portuguesa de ORL e Patologia Cervicofacial.

Examinador médico aeronáutico, Instituto Nacional de Aviação Civil – 2000.

Diversas atividades formativas e de investigação em ORL pediátrica, rinologia e cirurgia nasossinusal.

Vários trabalhos apresentados em reuniões nacionais e internacionais e 6 artigos publicados em publicações internacionais.

MARIA LEONOR ESTEVES DE SOUSA BENTO

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Hospital de Santa Maria (HSM), CHLN, EPE.

Especialista em Alergologia e Imunologia Clínica, 1984.

Coordenadora da Consulta Externa do Departamento de Pediatria, HSM, 2008-2010.

Coordenadora da Consulta de Alergia Alimentar do HSM, 1984-2012.

Doutoramento na Faculdade de Medicina de Lisboa, 1994.

Professora Auxiliar de Pediatria da Faculdade de Medicina de Lisboa, desde 1999.

Mestre em Educação Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa, 2002.

Título Europeu de Alergologista Pediátrica pelo *Education and Training Committee of Pediatric Allergology Section of the EAACI*, 2006.

LUÍS MIGUEL NABAIS BORREGO

Imunoalergologista no Hospital Cuf Descobertas, Lisboa.

Mestre em Saúde Escolar pela Faculdade de Medicina de Lisboa, 2003.

Doutoramento em Medicina, especialidade de Imunologia, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, 2009.

Docente de Imunologia na Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa desde 2004.

Regente da Unidade Curricular “Introdução à Investigação Laboratorial” integrada no Curso Doutoral da Faculdade de Ciências Médicas desde 2011.

Vários cargos na Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI); presidente dos JMA da academia, representante do Board de Pediatria e membro da Task Force internacional de Alergia nas Escolas.

Membro das Task Forces da EAACI de Rinite na Criança, Dermatite de Contacto na Criança e Alergia Alimentar e Anafilaxia: da criança ao adulto.

Secretário-Geral da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC); Coordenador nacional do projeto de avaliação do controle da asma e rinite em idade pediátrica, em Portugal.

NELSON DAVID LAMEIRÃO SERRANO MARÇAL

Assistente Hospitalar de Pneumologia do Hospital de Santa Maria (HSM) , CHLN, EPE.

Integra a equipa da Unidade de Técnicas Endoscópicas Respiratórias do Serviço de Pneumologia 1 do HSM.

Responsável da Consulta de Sarcoidose do Serviço de Pneumologia 1 do HSM, CHLN.

Docente livre da Clínica Universitária de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, desde Setembro de 2009.

Participa, integrado na Clínica Universitária de Pneumologia em parceria com o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, no projeto *“Environmental tobacco smoke exposure at portuguese restaurants, bars and nightclubs: health effects and early molecular mechanisms underlying respiratory disorders”*.

Vários trabalhos apresentados em reuniões nacionais e internacionais; 3 artigos publicados.

Formador em vários cursos de formação destinados a médicos e outros profissionais de saúde.

3 Projetos de Investigação Clínica.

SOFIA PINTO LUZ VIEGAS FARIA

Assistente Hospitalar de Imunoalergologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE.

Formação em patologia infecciosa tropical: Hospital Pediátrico Varela Santiago, Brasil, 2000.

Projeto de Saúde Pública em colaboração com a Faculdade

de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa - *Avaliação da prevalência e tratamento da Schistosomiase em crianças da província da Beira e Chemba*. Formação de professores sobre cuidados de saúde primários. Moçambique, 2003.

Vários trabalhos apresentados em reuniões nacionais e internacionais.

18 artigos publicados em publicações nacionais.
6 publicações internacionais como primeira autora.

2 primeiros prémios em congressos internacionais:

- › Melhor poster: XXVII Congresso da Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica - grupo anafilaxia a alimentos, Barcelona 2008.
- › Melhor Comunicação Oral: II International Congress of Southern European Allergy Societies - SEAS, Lisboa 2011.

FERNANDO JOSÉ LANÇA VILHENA DE MENDONÇA

Otorrinolaringologista.

Diretor do Círculo Médico.

Ilustrador Científico.

Conferencista convidado do Mestrado de Ilustração Científica do ISEC, Lisboa.

INFEÇÕES RESPIRATÓRIAS RECORRENTES

VISÃO MULTIDISCIPLINAR

APOIO:

 OM Pharma