

Infecções das vias aéreas superiores (IVAS) em crianças: agentes etiológicos e antibioticoterapia

Upper respiratory tract infections (URTI) in children: etiologic agents and antibioticotherapy

Lia Mara Rossi¹, Henrique Olavo de Olival Costa²

1) Pós-graduanda do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

2) Professor Titular do Departamento de Otorrinolaringologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Correspondência: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Rua Dr Cesário Mota Jr 61 - 13º andar – Vila Buarque – São Paulo, SP – Brasil – CEP 01221020

E-mail: lia.rossi@fcmscsp.edu.br

RESUMO

Em países com poucos recursos financeiros e de saúde, as infecções das vias aéreas superiores (IVAS) são uma das maiores causas de mortalidade. A grande relevância das IVAS infantis apresenta-se em profundo contraste com o escasso conhecimento sobre sua etiologia, epidemiologia e consequências clínicas. Enquanto as IVAS são comparativamente simples de ser diagnosticadas clinicamente por meio da história e do exame físico, somente os achados clínicos não permitem identificar o microorganismo agressor em um caso individual. Sabemos que pelo menos 70% das infecções das vias aéreas inferiores são causadas por vírus e mesmo assim “tratamentos cegos” com antibióticos perfazem o padrão na maioria dos casos. Neste artigo, abordaremos os agentes etiológicos e entidades clínicas de IVAS mais comuns na prática diária e suas complicações em crianças além de discutir acerca do uso de antibióticos nestas doenças.

Descritores: IVAS, Antibioticoterapia, Vírus respiratórios.

ABSTRACT

In countries with limited financial and health resources upper respiratory tract infections (URTI) are the major causes of mortality. The great importance of URTI has shown a contrast of the limited knowledge about its etiology epidemiology and its clinical consequences. While the clinical diagnosis of URTI is simple through history and physical examination, clinical findings alone is not able to identify the causal agents. We know that at least 70% of infections of the lower airways are caused by viruses and even then “blind treatment” with antibiotics make up the pattern in most cases. A total, least 70% of infections of the lower airways are caused by viruses, and treatment with antibiotics make up the pattern in most cases. In this article, we will discuss the etiological agents and clinical entities of URTI in routine and its complications in children beyond discuss about the use of antibiotics in these diseases.

Keywords: URTI, Antibiotic use, Respiratory virus.

INTRODUÇÃO

Apesar dos progressos nos conhecimentos sobre a etiologia e fisiopatologia das doenças e do surgimento de novos medicamentos e vacinas, as infecções das vias aéreas superiores (IVAS) representam as causas mais frequentes de morbidade e mortalidade infantil¹, frequentemente, responsáveis pela procura aos serviços médicos e hospitalização². A média do número de episódios por ano é maior que cinco em crianças com menos de cinco anos e três em crianças mais velhas³.

De modo geral, são tratadas com antibióticos, analgésicos/antitérmicos e medicamentos com ação no aparelho respiratório, por vezes de forma inadequada, pois na grande maioria dos casos o agente causal dos distúrbios é um vírus⁴⁻⁶.

Nestes casos, quadros de infecções virais que evoluem para coinfeção bacteriana são frequentemente associados às falhas dos tratamentos com antibióticos⁷ e neste sentido destacam-se as sinusites e as OMA (otite média aguda) como as duas maiores complicações bacterianas associadas às IVAS. Assim, além de causar grande desperdício de recursos, o uso inadequado de medicamentos pode acarretar riscos para a criança e, no caso dos antibióticos, também para a comunidade⁸.

O objetivo do presente artigo é apresentar, de forma sucinta, uma revisão atualizada sobre os agentes etiológicos das IVAS e entidades clínicas de IVAS mais comuns na prática diária e suas complicações em crianças além de discutir acerca do uso de antibióticos nestas doenças.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Etiologia Viral

Nos anos 1960, o desenvolvimento de métodos para detecção viral possibilitou identificar muitos dos vírus respiratórios através de cultura celular ou sorologias. Com o passar dos anos, entretanto, a proporção de resultados “vírus-positivos” nas IVAS aumentaram sobremaneira, provavelmente devido ao melhoramento das técnicas diagnósticas atualmente feitas, em mais de 80% dos casos, por PCR (reação em cadeia de polimerase)⁹. Obviamente que a taxa de positividade para a presença de vírus nas IVAS variam entre os estudos e dependem de fatores como o tipo de amostras, os métodos de detecção, epidemiologia viral, local de estudo e sazonalidade¹⁰.

Há mais de 200 tipos diferentes de vírus que podem causar IVAS em crianças. Na maior parte das ocorrências o agente etiológico viral é o rinovírus, com cerca de 70% dos casos. São também presentes o enterovírus, vírus sincicial respiratório (VSR), influenza, parainfluenza, coronavírus, coxsackie e adenovírus entre outros¹¹.

Os rinovírus incluem, pelo menos, 100 diferentes sorotipos. São a causa predominante do resfriado comum sazonal em todo o mundo e em todas as faixas etárias, podendo apresentar uma taxa de positividade em 91% para este vírus em crianças de até dois anos¹². Apesar disto, a presença do rinovírus também é notada nas infecções pulmonares, chiado, bronquiolites e pneumonia em crianças^{13,14} assim como também causam exacerbação de disfunções respiratórias preexistentes como a asma¹³.

Outro tipo, os enterovírus, fazem parte da mesma família dos rinovírus (Picornaviridae) e também são frequentes no mundo todo e presente em muitas das infecções primárias da infância. Associam-se a quadros de gravidade moderada incluindo meningites, IVAS e otite média^{9,10}.

As infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR) estão presentes em todas as faixas etárias, mas predominam em crianças e especialmente em lactentes, com uma taxa de acometimento pelo VSR maior de 70% durante o primeiro ano de vida¹⁵ sendo o principal agente causal das infecções do trato respiratório inferior (ITRI) em lactentes no Brasil^{16,17,18} tais como bronquiolite e chiado agudo.

O vírus influenza (A, B e C) causam infecções que variam de quadros assintomáticos e resfriados comuns a sérias disfunções com complicações sistêmicas como a pneumonia por exemplo¹⁹. As infecções por influenza A e B tipicamente ocorre em padrões sazonais com intensidade variável. Recentemente, a pandemia de gripe A iniciada no México em 2009, caracterizou uma doença de fácil contágio afetando uma parte substancial da população, porém com características menos graves dos que as gripes sazonais anteriores²⁰.

Muitos outros vírus ou grupos virais causam IVAS e crianças tais como o parainfluenza associado à laringite²¹ e podendo também causar um grande espectro de doenças respiratórias, os coronavírus mais predominantes em adultos nas infecções clínicas e subclínicas²², adenovírus responsáveis pelas infecções respiratórias mais graves caracterizadas por febre alta e prolongada associado a processo inflamatório importante²³.

Apesar dos vírus serem os agentes etiológicos mais comuns das IVAS é frequente a contaminação concomitante de bactérias fato este elucidado pela grande incidência de pneumonia bacteriana e otite média aguda após epidemias de viroses causadas por influenza²⁴. Infecções virais facilitam a colonização bacteriana, aderência e translocação destas através da barreira do epitélio respiratório²⁴ primeiramente porque a infecção viral causa um dano físico ao epitélio do trato respiratório levando a um prejuízo dos mecanismos de defesa e exposição da membrana basal. Comumente, os vírus que acometem o sistema respiratório são capazes de causar morte das células ciliares, perda estrutural e funcional dos cílios e conseqüentemente possibilitar o acúmulo de secreções aumentando o risco de infecções bacterianas²⁵.

Infecções virais da nasofaringe causam inflamação na tuba auditiva podendo interferir nas funções da mucosa da orelha média e também contribuir para o desenvolvimento de colônias de bactérias. Do ponto de vista molecular, durante a infecção viral a aderência de bactérias ao epitélio respiratório é aumentada por causa das mudanças induzidas pelos vírus na membrana plasmática da célula hospedeira incluindo a superexpressão de glicoproteínas virais. A resposta inflamatória à infecção viral pode desta maneira, regular a expressão de moléculas que as bactérias utilizam como receptores²⁶.

1.2. Entidades Clínicas e Complicações das IVAS

1.2.1. Rinofaringite aguda

Este termo abrange quadros como o do resfriado comum e ainda outros englobados sob a denominação de rinite viral aguda. A gripe, causada pelo vírus da influenza, costuma ser classificada separadamente do resfriado comum, caracterizando-se por um quadro de IVAS com maior repercussão clínica. É a doença infecciosa de vias aéreas superiores mais comum da infância acometendo crianças menores de cinco anos em cinco a oito episódios por ano. No primeiro ano de vida, cerca de 2 a 5 episódios são estimados cerca de 10 a 15% têm pelo menos 12 infecções por ano. Crianças que frequentam creche durante o primeiro ano de vida apresentam 50% mais resfriados do que as crianças que são criadas somente em casa²⁷.

O resfriado comum é uma doença quase sempre unicamente viral, caracterizado por um quadro autolimitado no qual os sintomas de rinorréia e obstrução nasal são proeminentes, além da tosse sem tiragem, retração subcostal ou taquipnéia. Sintomas sistêmicos como mialgia ou febre estão ausentes ou são leves. Pode apresentar-se, na criança maior, com febre alta, prostração, mialgia e calafrios. Os sintomas de coriza, tosse e faringite podem ficar em segundo plano frente às manifestações sistêmicas mais intensas. Febre, diarreia, vômitos e dor abdominal são comuns em crianças mais jovens. Tosse e fadiga podem durar várias semanas. Apesar da pouca gravidade da gripe sazonal é possível notar maiores taxas de mortalidade na população em dois picos anuais de epidemia (verão e inverno).

Vírus respiratórios estão associados a 2/3 dos episódios de resfriados comuns²⁸ com presença de bactérias em apenas 4% dos casos. As rinoviroses são a causa principal dos resfriados comuns em todas as idades e até dois anos de idade muitas das crianças já apresentam anticorpos específicos aos rinovírus²⁹. Após a intro-

dução do PCR por transcriptase reversa (PCR-RT) é possível identificar a presença de enterovírus, influenza A e SRV nos quadros de resfriado comum⁹. Especialmente nas crianças, a infecção viral aguda frequentemente produz uma rinosinusite viral. A rinosinusite aguda é um processo inflamatório da mucosa que reveste a cavidade nasal e os seios paranasais. É uma afecção potencialmente grave que pode acarretar complicações, levando ao aumento da morbidade e até mesmo da mortalidade (5% casos)³⁰.

As IVAS, por sua vez, causam edema da mucosa respiratória, acúmulo de muco e obstrução dos óstios dos seios paranasais e da ventilação sinusal, ao mesmo tempo que dificulta a drenagem das secreções e alteram o sistema de defesa da mucosa, facilitando a instalação de uma infecção bacteriana secundária (sinusite e otite média aguda). Cerca de 68% das crianças com IVAS sem complicações apresentam comprometimento dos seios paranasais resolvido após duas semanas de antibioticoterapia³¹. Em outro estudo, 70% das crianças com rinorréia purulenta como único sintoma reportado apresentaram seios paranasais opacos após tomografia computadorizada³².

Frequentemente, nas IVAS os seios paranasais estão congestionados e repletos de secreção e por isso, podemos considerar quadros de sinusite como uma extensão natural do resfriado comum em crianças (5 a 13% dos episódios)¹⁰. No entanto, não há evidências da infecção viral direta nos seios maxilares em crianças. Por outro lado, vírus são encontrados em 10% das secreções maxilares após cultura celular³³ e em 40% após PCR³⁴ em adultos.

Algumas outras complicações bacterianas podem ocorrer durante infecções respiratórias virais, após persistência de febre além de 72 horas, recorrência de hipertermia após este período, ou prostração mais acentuada. Além disto, o surgimento de dificuldade respiratória (taquipnéia, retrações ou gemência) indica a possibilidade de bronquiolite aguda, pneumonia ou laringite. As complicações bacterianas mais frequentes, além da sinusite, são os quadros de otite média aguda. Além disso, IVAS virais desencadeiam quadros de asma aguda na criança, principalmente quando infectadas pelo VSR e rinovírus³⁵.

1.2.2. Sinusite Aguda

Juntamente com as OMA, a sinusite aguda é uma das maiores complicações bacterianas associadas às IVAS³⁶. A sinusite aguda pode ser definida como infecção bacteriana dos seios paranasais, com duração menor de 30 dias, no qual os sintomas desaparecem completamente. Os seios paranasais são constituídos por cavidades pertencentes a quatro estruturas ósseas: maxilar, etmoidal, frontal e esfenoidal. Estas cavidades se comunicam com as fossas nasais através de pequenos orifícios (óstios). Os seios maxilares e etmoidais já estão presentes no recém-nascido, mas são de tamanho muito reduzido durante os primeiros dois anos de vida, o que torna discutível a indicação de estudo radiológico antes desta idade. Os seios frontais e esfenoidais desenvolvem-se após os quatro anos de idade, atingindo seu tamanho adulto somente na puberdade. Os seios mais frequentemente comprometidos são o maxilar e etmoidal. A etmoidite costuma aparecer após os seis meses de idade. A infecção maxilar produz manifestações clínicas após o primeiro ano de vida. A sinusite frontal é rara antes dos 10 anos de idade. Os agentes bacterianos mais

comuns são o *Streptococcus pneumoniae*, o *Haemophilus influenzae* não-típavel e a *Moraxella catarrhalis*. Agentes infecciosos virais podem estar associados a quadros de sinusite^{37,38}.

Sua relação como causa isolada em alguns casos, ou mesmo como fator predisponente, ainda não é clara. Alguns outros fatores estão associados à sinusite, como outro tipo de obstrução do óstio sinusal (não viral), rinite alérgica, rinofaringite viral, adenoidite, tabagismo (ativo ou passivo), desvio de septo, corpo estranho e tumores nasais, imunodeficiências, asma e fibrose cística, atividades de mergulho.

Em crianças normais, o prognóstico é bom, quando o tratamento utilizado foi adequado. Crianças com rinite alérgica, ou outros fatores de risco têm maior propensão a episódios recorrentes ou crônicos de sinusite. Garbutt et al. demonstraram que crianças com sinusite aguda, tratadas com placebo, apresentaram um índice de melhora clínica (79%) semelhante àquelas tratadas com antibacterianos apropriados (79% e 81%)³⁹.

1.2.3. Otite média aguda

A otite média é uma doença de alta prevalência, com morbidade elevada e baixa mortalidade, mais incidente no inverno e causada em 40% das vezes pelo *Streptococcus pneumoniae*, 25% pelo *Haemophilus influenzae*, 12% pelo *Moraxella catarrhalis* e raramente pelo *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A e *Staphylococcus aureus*. Acredita-se que cerca de 70% das crianças terá pelo menos um episódio de otite média antes de completar cinco anos de idade.

O fator de risco mais importante para o desenvolvimento da OMA é a IVAS. Na presença de IVAS, 29% a 50% das crianças evoluem para a OMA. Em média, 80% das crianças de até três anos tem pelo menos um episódio de OMA e aproximadamente 13% terá sinusite. O pico etário para o desenvolvimento da OMA é entre seis e 18 meses de vida comparado com dois a seis anos para o desenvolvimento da sinusite. Em estudo publicado por Revai e colaboradores³⁶ após análise de 623 episódios de IVAS em crianças com 6 a 35 meses, notaram que a idade crucial para o desenvolvimento de OMA após IVAS é entre seis a onze meses de idade.

Outros fatores de risco, entretanto, também são importantes para o desenvolvimento da OMA: fatores anatômicos (disfunção da tuba auditiva, fenda palatina); curta duração do aleitamento materno; deficiência imunológica (principalmente primárias); alergia/atopia (pouco); fatores ambientais e sociais (creche, fumante passivo); refluxo gastro-esofágico; hipertrofia e infecção das adenóide e posição da alimentação com mamadeira.

1.2.4. Faringite e Tonsilite (amigdalite)

Muito embora o uso frequente de antibióticos é descrito para crianças com faringite aguda ou tonsilite, muitos estudos mostram que a maior parte destas infecções são virais. Os vírus respiratórios são detectados em aproximadamente um terço das crianças com faringite aguda e destes os adenovírus ou VSR são os mais frequentes⁴⁰. Em estudo publicado por Chi e colaboradores⁴¹ com 416 crianças (média de idade de 52,9 meses) com faringite aguda, viroses respiratórias foram encontradas em 30% dos pacientes em 2% foram detectados estreptococos A. Mais de 40% dos casos de tonsilites agudas estão associadas a vírus respiratório e

em um terço dos casos, os vírus são os únicos patógenos. Crianças com menos de três anos raramente desenvolvem tonsilites bacterianas^{3,42}. Adenovírus é a causa predominante de tonsilites seguido dos vírus Epstein-Barr, influenza e enterovírus^{42,43}.

1.2.5. Faringoamigdalite aguda

A faringoamigdalite aguda estreptocócica (FAE) é uma infecção aguda da orofaringe, na maioria das vezes, produzida por um estreptococo beta-hemolítico, o *Streptococcus pyogenes* do grupo A. Acompanha-se, em geral, de manifestações sistêmicas. Acomete com maior frequência crianças após os cinco anos de vida, mas pode ocorrer, não raramente, em menores de três anos⁴⁴.

Essa estreptococcia é mais comum no final do outono, inverno e primavera, nos climas temperados. O período de incubação é de dois a cinco dias. O meio mais comum de contágio é pelo contato direto com o doente, por secreções respiratórias. Fora de períodos epidêmicos, a FAE é responsável por aproximadamente 15% dos casos de faringite aguda².

A importância desta doença está no fato de que, além das complicações supurativas provocadas diretamente pela infecção, ela pode desencadear reações não supurativas tardias, como febre reumática (FR) e glomerulonefrite difusa aguda (GNDA), conforme o tipo de cepa. A FR pode ser, em larga extensão, evitada com o uso apropriado de antimicrobianos (AM). Entretanto, o tratamento antimicrobiano precoce de FAE parece não reduzir significativamente o risco de desenvolvimento de GNDA⁴⁵.

O estado de portador, em geral, não apresenta consequências significativas para o próprio portador. Nestes casos, a contagiosidade não costuma ser elevada, e é frequentemente uma situação autolimitada, que pode persistir por muitos meses⁴⁶.

O início é mais ou menos súbito, com febre alta, dor de garganta, prostração, cefaléia, calafrios, vômitos e dor abdominal. Na inspeção da orofaringe, há congestão intensa e aumento de amígdalas, com presença de exsudato purulento e petéquias no palato. Ainda pode estar presente adenite cervical bilateral. A presença de exantema áspero, macular e puntiforme, com sensação de "pele de galinha", flexuras avermelhadas (sinal de Pastia) e palidez perioral (sinal de Filatov) são características da escarlatina.

1.2.6. Laringite Viral Aguda

Também denominada de crupe viral, esta laringite é uma inflamação da porção subglótica da laringe, que ocorre durante uma infecção por vírus respiratórios. A congestão e edema dessa região acarretam um grau variável de obstrução da via aérea. Acomete com maior frequência lactentes e pré-escolares, com um pico de incidência aos dois anos de idade. A evolução pode ser um pouco lenta, com início do quadro com coriza, febrícula e tosse. Em 24-48 horas acentua-se o comprometimento da região infraglótica, com obstrução de grau leve a grave e proporcional dificuldade respiratória. A evolução natural, na maioria dos casos, é a persistência do quadro obstrutivo da via aérea por 2-3 dias e regressão no final de cinco dias. O vírus parainfluenza I e II e o vírus sincial respiratório são os agentes causais mais comuns. Adenovírus, influenza A e B e vírus do sarampo também podem estar envolvidos. O micoplasma, com menor frequência, pode estar envolvido em casos agudos de obstrução de vias aéreas superiores⁴⁷.

Tabela 1 – IVAS e agentes etiológicos virais em crianças

	Rinofaringite aguda	Faringite/Tonsilite	Laringite
Adenovírus	+	+++	+
Coronavírus	++	-	-
Enterovírus	++	++	+
Influenza	++	+	++
Parainfluenza	+	+	+++
Vírus Sincial Respiratório	+	+	+
Rinovírus	+++	-	+

1.3. Prescrição de antibióticos na IVAS em pediatria

As dificuldades observadas na prática clínica em relação ao diagnóstico diferencial das IVAS, limitações de busca dos agentes etiológicos e o uso muitas vezes abusivo dos antimicrobianos são alvos cada vez mais frequentes das discussões entre os especialistas.

Na era da Medicina baseada em evidências, a recomendação do uso inicial de sintomáticos seguido da prescrição de antibioticoterapia caso não haja melhora do quadro clínico se sustenta pela alta incidência de etiologia viral nestas doenças, porém, não pode ser seguido em muitos casos quando a conduta deve ser tomada de forma imediata e única, sem possibilidade de retorno. Por este motivo, grande ênfase deve ser dada nos aspectos que apóiam um diagnóstico o mais preciso possível com consequente escolha do antibiótico^{48,49,50}.

Com relação ao diagnóstico, alguns aspectos são de consenso: história de início agudo dos sintomas; presença de sinais de quadro exsudativo e/ou inflamatório evidentes em ouvido médio, coanas e fossas nasais ou garganta; dor; adenomegalia satélite e febre. As dificuldades residem na real possibilidade de estabelecer parâmetros confiáveis e reprodutíveis para verificação da presença de quadro inflamatório e/ou exsudativo.

Por causa da baixa especificidade dos critérios clínicos na diferenciação de IVAS virais e bacterianas, é necessário disponibilizar os testes rápidos para detecção de antígenos do estreptococo na orofaringe tanto em serviços públicos e privados.

Uma grande ênfase vem sendo dada às padronizações publicadas por entidades e universidades nacionais e internacionais onde a abordagem baseada em evidências revê os principais pontos relativos ao diagnóstico e tratamento das IVAS. Várias normatizações foram publicadas recentemente sobre otites, sinusites e faringoamigdalites^{51,52}.

As principais discussões destes documentos estão focadas nas diferentes experiências clínicas e as tecnologias disponíveis traduzem-se em diferentes aproximações diagnósticas em cerca de 50% dos casos não-complicados. Especificamente na faringoamigdalite a realização de culturas e do teste rápido para *Streptococcus* são recomendados, porém ainda de difícil exequibilidade em nosso meio^{27,52,53,54}.

É preciso conscientizar profissionais da saúde e leigos sobre a evolução natural das IVAS e os riscos do uso abusivo de antibióticos em crianças com concomitante garantia de acesso para reavaliação frente à persistência dos sintomas ou piora clínica. Nessas situações, o tratamento com antibióticos deve ser imediato.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Duarte DMG, Botelho C. Perfil clínico de crianças menores de cinco anos com infecção respiratória aguda. *J Pediatr.* 2000;76:207-12.
- Herendeen NE, Szilagy PG. Infections of the upper respiratory tract. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1261-66.
- J. Nokso-Koivisto, T. Hovi, A. Pitkäranta. Viral upper respiratory tract infections in young children with emphasis on acute otitis media. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006; 70 (8): 1333-42.
- Bricks LF, Sih T. Medicamentos controversos em otorrinolaringologia. *J Pediatr.* 1999;75:11-22.
- Dowell SF, Marcy M, Phillips WR, Phillips W, Gerber MA. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998;101:163-5.
- Arden KE, McErlean P, Nissen MD, Sloots TP, Mackay IM. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol.* 2006;78(9):1232-40.
- J.M. Hament, J.L. Kimpen, A. Fleer, T.F. Wolfs, Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1999; 26 (3-4): 189-95.
- Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;8:1-9.
- A. Ruohola, T. Heikkinen, M. Waris, T. Puhakka, O. Ruuskanen, Intranasal fluticasone propionate does not prevent acute otitis media during viral upper respiratory infection in children, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (3): 467-71.
- J. Nokso-Koivisto, R. Ra'ity, S. Blomqvist, M. Kleemola, R. Syrjanen, A. Pitkäranta, et al., Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media, *J. Med. Virol.* 2004; 72 (2):241-8.
- Herendeen NE, Szilagy PG. Infections of the upper respiratory tract. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16^a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000.p.1261-66.
- S. Blomqvist, M. Roivainen, T. Puhakka, M. Kleemola, T. Hovi, Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children, *J. Med. Virol.* 2002; 66 (2): 263-8.
- J.O. Kim, R.L. Hodinka, Serious respiratory illness associated with rhinovirus infection in a pediatric population, *Clin. Diagn. Virol.* 1998; 10 (1):57-65.
- F.G. Hayden, Rhinovirus and the lower respiratory tract, *Rev. Med. Virol.* 2004; 14 (1): 17-31.
- E.E. Walsh, B.S. Graham, Respiratory syncytial viruses, in: R. Dolin, P.F. Wright (Eds.), *Viral Infections of the Respiratory Tract*, vol. 127, Marcel Dekker Inc., New York, 1999 , pp. 161-204.
- Cintra OAL, Owa MA, Machado AA, Cervi MC, Figueiredo LTM, Rocha GM, Siqueira MM, Arruda E. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. *Journal of Medical Virology* 2001; 65: 408-12.
- Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DAO, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, Miyao CR, Hein N, Botosso VF, Pahl MM, Gilio AE, Ejzenberg B, Okay Y. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2001; 43:119-82.
- D'Elia C, Siqueira MM, Portes AS, Sant'Anna CC. Infecções do trato respiratório inferior pelo vírus sincicial respiratório em crianças hospitalizadas menores de um ano de idade. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2005; 38(1):7-10.
- Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza, *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44 (Suppl. B): 3-9.
- Gérvás J. Face à gripe, paciência e tranquilidade. *Rev Port Clin Geral* 2009;25:438-1.
- Knott AM, Long CE, Hall CB. Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13 (4): 269-73.
- Macnaughton MR. Occurrence and frequency of coronavirus infections in humans as determined by enzyme-linked immunosorbent assay, *Infect. Immun.* 1982; 38 (2): 419-23.
- Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M, Suzuki H. Correlation between serum interleukin 6 and C-reactive protein concentrations in patients with adenoviral respiratory infection, *J Pediatr. Infect. Dis. 2002; 21 (5): 370-4.*
- Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1999; 26 (3-4):189-195.
- Korppi M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children, *APMIS* 2002; 110 (7-8): 515-22.
- Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23 (Suppl. 1): S87-S97.
- Pitrez P, Pires JLB. Infecções agudas das vias aéreas superiores: diagnóstico e tratamento ambulatorial. *Jornal de Pediatria* 2003; 79(1) supl 1: S77-S86.
- Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpinmaki M et al., Viruses and bacteria in the etiology of the common cold, *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36 (2): 539-42.
- Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, Kleemola M, Hovi T. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children, *J. Med. Virol.* 2002; 66 (2): 263-268
- Pires APBA, Souza NJA, Souza MCA, Assuncao FA, Leite FRD, Valadares LM, Leite VRD. Rinossinusite aguda complicada com abscesso orbitário ACTA ORL/ Técnicas em Otorrinolaringologia 2009; 27 (1): 53-5.
- Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen , et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging, *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 1): e586-e589.
- Schwartz RH, Pitkaranta A, Winther B. Computed tomography imaging of the maxillary and ethmoid sinuses in children with short-duration purulent rhinorrhea, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 124 (2): 160-3.
- Hamory BH, Sande MA, Sydnor Jr. A, Seale DL, Gwaltney Jr. JM. Etiology and antimicrobial therapy of acute maxillary sinusitis, *J. Infect. Dis.* 1979; 139 (2): 197-02.
- Pitkaranta A, Arruda E, Malmberg H, Hayden FG. Detection of rhinovirus in sinus brushings of patients with acute community-acquired sinusitis by reverse transcription-PCR, *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35 (7): 1791-3.
- Osur SL. Viral respiratory infections in association with asthma and sinusitis: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6): 553-60.
- Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics* 2007; 119; e1408-e1412.
- Van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of Viral and Bacterial Infection on Nasal and Sinus Mucosa. *Acta Oto-laryngologica.*1996; 116 (2): 316-21.
- Pitkäranta A, Savolainen MSS, Pöyry T, Suomalainen I, Hyytiä T, Carpen O, Vaheiri A. Rhinovirus RNA in the Maxillary Sinus Epithelium of Adult Patients with Acute Sinusitis. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:909-911
- Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Children With Clinically Diagnosed Acute Sinusitis. *Pediatrics* 2001; 107(4): 619-25.
- Esposito S, Blasi F, Bosis S, Droghetti R, Faelli N, Lastrico A et al. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria, *J. Med. Microbiol.* 2004; 53 (Pt 7): 645-51.
- Chi H, Chiu NC, Li WC, Huang FY. Etiology of acute pharyngitis in children: is antibiotic therapy needed? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2003; 36 (1): 26-30.
- Putto A. Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal? *Pediatrics* 1987; 80(1):6-12.
- Douglas RM, Miles H, Hansman D, Fadejevs A, Moore B, Bollen MD. Acute tonsillitis in children: microbial pathogens in relation to age, *Pathology (Phila)* 16(1): 79-82.
- Nussinovitch M, Finkelstein Y, Amir J, Varsano I. Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in preschool children aged 3 months to 5 years. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38(6):357-60.
- Bergstein JM. Gross or microscopic hematuria. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1581-82.
- American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: Pickering LK, editor. *2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p. 526-37.
- Orenstein DM. Acute inflammatory upper airway obstruction. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 16th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 1274-79.
- Snow V, Mottur-Pilson C, Cooper RJ, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134(6): 506-8.
- Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134(6): 495-7.
- Rosenfeld RM. Otitis, antibiotics, and the greater good. *Pediatrics* 2004; 114(5): 1333-5.
- Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134(6): 487-9.
- Ferreira JB. Eficácia e segurança de Sultamicilina (Ampicilina/Sulbactam) e Amoxicilina/Clavulanato no tratamento das infecções de via aéreas superiores em adultos: um estudo multicêntrico, aberto e randomizado. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [online]. 2006, vol.72, n.1 [cited 2009-12-17], pp. 104-111.
- Webb KH, Needham CA, Kurtz SR. Use of a high-sensitivity rapid strep test without culture confirmation of negative results; 2 years experience. *J Fam Pract* 2000; 49(1): 34-8.
- Sih Tania Maria, Bricks Lucia Ferro. Otimizando o diagnóstico para o tratamento adequado das principais infecções agudas em otorrinopediatria: tonsilite, sinusite e otite média. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [serial on the Internet]. 2008 Oct [cited 2009 Dec 21]; 74(5): 755-762.