



**FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE**

**YURI FERNANDO DE OLIVEIRA**

**INFECÇÕES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES,  
MUTAGENICIDADE E SUPEREXPRESSION DE BOMBAS DE  
EFLUXO**

YURI FERNANDO DE OLIVEIRA

**INFECÇÕES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES,  
MUTAGENICIDADE E SUPEREXPRESSÃO DE BOMBAS DE  
EFLUXO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção de grau de Bacharel em Farmácia.

Profº Orientador: Ms. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Yuri Fernando de Oliveira

**INFECÇÕES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES,  
MUTAGENICIDADE E SUPEREXPRESSION DE BOMBAS DE  
EFLUXO**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

**COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof.Ms. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA)

---

Prof.Ms. Flaviany Alves Braga  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA)

---

Prof.Ms. Renato André Zan  
Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA)

Ariquemes, 22 de Junho de 2013

## **AGRADECIMENTOS**

A Jesus Cristo primeiramente, onde encaço minha fé e crença para realização de sonhos e ideais.

Ao meu orientador Prof<sup>o</sup>. Ms. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti, pela paciência e dedicação para o término com louvor deste trabalho, pautado na ciência e conhecimento da verdade.

A minha esposa Rosihany Priscilia Barros Oliveira pelo apoio, incentivo e conforto com palavras aprazíveis nos momentos de desânimo e tristeza, me trazendo a todo tempo de discente o amor e carinho de esposa e mãe.

A minha família, em destaque minha mãe pelo poder de mãe que ajuda de todas as formas possíveis de um ser inigualável como ela pode fazer, não menos, aos demais parentes e amigos que próximos ou distantes, direta ou indiretamente me ajudaram para a realização deste sonho.

*Não importa o tanto que se sabe, há sempre o que se aprender!*  
**Autor desconhecido**

## RESUMO

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) em crianças e adultos são os motivos mais comuns da consulta médica, onde resulta morbidade em todo o mundo, constituindo os principais diagnósticos que demandam o uso de antibióticos, causando impactos sociais e econômicos na população pelo custo e absenteísmo ao trabalho e escola. De modo geral as IVAS são causadas por vírus podendo progredir para infecções secundárias por bactérias que são as grandes causas do uso de antibióticos, as estudadas neste trabalho foram: rinofaringite aguda, sinusite aguda, otite média aguda (OMA), faringoamigdalite aguda estreptocócica (FAE), laringite viral aguda. A falha na terapia pode induzir a resistência bacteriana aos antimicrobianos, através da superexpressão de bombas de efluxo, que interfere no mecanismo de ação. Presume-se que esta característica possa estimular a mutagenicidade de células lesionadas pelas IVAS, levando a um quadro carcinogênico das vias aéreas no futuro. Este trabalho teve como objetivo discorrer sobre as Infecções das vias aéreas superiores (IVAS), destacando seus sintomas, diagnósticos, tratamentos e profilaxia ressaltando a importância da mutagenicidade como risco futuro. O presente estudo usou como método de pesquisa a revisão bibliográfica do tipo exploratória, baseada em livros e artigos. Considerando que as IVAS possuem grande importância na clínica médica por estarem entre os maiores motivos de uso de antimicrobianos, os conceitos, informações e exames complementares atualizados são indispensáveis para um diagnóstico correto e terapia adequada, evitando falhas e diminuindo efeitos mutagênicos, a pesquisa cruzada de campo para micronúcleos são necessárias para aderir à atualidade.

**Palavras chave:** Infecções, vias aéreas e mutagenicidade.

## ABSTRACT

The upper airway infections in children and adults are the most common source of medical care and pharmaceuticals, where causes morbidity worldwide, constituting the main diagnosis that require the use of antibiotics, causing social and economic impacts on population by cost and work absenteeism and school. Generally, the upper airway infections are caused by viruses and can progress to secondary infections by bacteria which are major causes of antibiotic use, those studied in this work were: acute nasopharyngitis, acute sinusitis, acute otitis media, acute streptococcal pharyngitis, viral croup. Therapeutic failure may induce bacterial resistance to antimicrobials through over expression of efflux pumps, which interferes with the mechanism of action. It is assumed that this feature may encourage the mutagenicity of injured cells by upper airway infections, leading to airway carcinogenic frame in the future. This study aimed to describe about as infecções upper airway, symptoms, diagnosis, treatment and prophylaxis, highlighting the mutagenicity of eukaryotic cells. This study used as a method to search the literature review based on the exploratory type books and articles. Whereas infections of the upper airways have great importance in clinical medicine to be among the biggest reasons for antimicrobial use, concepts, information and updated exams are essential for a correct diagnosis and appropriate therapy, avoiding failure and reducing mutagenic effects, searching cross-field to micronuclei are required to adhere to the present.

**Keywords:** Infections, upper airway and mutagenicity.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AINES	Antiinflamatório não esteroideal
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DNAses	Desoxirribonuclease
FAE	Faringoamigdalite Aguda Estreptocócica
FAEMA	Faculdade de Educação e Meio Ambiente
IVAS	Infecções das Vias Aéreas Superiores
M2	Receptor Muscarínico
OMA	Otite Média Aguda
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
SCIELO	ScientificElectronic Library Online
UV	Radiação Ultravioleta



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Região acometida na rinofaringite aguda.....	16
<b>Figura 2</b> - Região acometida na sinusite aguda .....	18
<b>Figura 3</b> - Região acometida na otite média aguda .....	21
<b>Figura 4</b> - Região acometida na FAE .....	24
<b>Figura 5</b> - Região acometida na laringite viral aguda .....	26
<b>Figura 6</b> - Formação de micronúcleos em células .....	28
<b>Figura 7</b> - Bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular.....	30

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>13</b>
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>14</b>
4.1 INFECÇÕES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES .....	14
<b>4.1.1 Rinofaringite aguda</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1.2 Sinusite aguda</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1.3 Otite média aguda (OMA)</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1.4 Faringoamigdalite aguda estreptocócica (FAE)</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1.5 Laringite viral aguda</b> .....	<b>25</b>
4.2 MUTAGENICIDADE.....	27
4.3 SUPEREXPRESSÃO DE BOMBAS DE EFLUXO .....	29
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>33</b>

## INTRODUÇÃO

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) em crianças e adultos são os agravos mais comuns e os motivos mais frequentes de consulta médica em atenção primária (FERREIRA et al., 2006) resultando em morbidade significativa em todo o mundo (PITREZ; PITREZ, 2003) constituindo também os principais diagnósticos que demandam o uso de antibióticos (FERREIRA et al., 2006). Seu diagnóstico e tratamento têm impactos não apenas do ponto de vista da saúde da população, mas também do ponto de vista econômico e social pelo custo da atenção médica, dos antibióticos ministrados e pela perda que representam em termos de absenteísmo ao trabalho e à escola (FERREIRA et al., 2006).

De modo geral, são tratadas com antibióticos, analgésicos, antitérmicos e medicamentos com ação no aparelho respiratório, provavelmente pelo fato de que 30 a 40% das faringoamigdalites agudas a etiologia é estreptocócica (TANAKA et al., 2009), uma atitude a vezes inadequada, pois na grande maioria dos casos o agente causal dos distúrbios é um vírus, nestes casos, os quadros de infecções virais que evoluem para co-infecção bacteriana são frequentemente associados às falhas dos tratamentos com antibióticos (ROSSI; COSTA, 2010).

A importância das IVAS está no fato de que, além das complicações supurativas provocadas diretamente pela infecção, elas podem desencadear reações não supurativas tardias, como febre reumática, glomerulonefrite difusa aguda e supostamente mutação, conforme o tipo de cepa, onde na maioria das vezes o início é súbito, com febre alta, dor de garganta, prostração, cefaléia, calafrios, vômitos e dor abdominal podendo ainda desencadear quadros mais visíveis ao olho nu (PITREZ; PITREZ, 2003), na inspeção da orofaringe, há congestão intensa e aumento das amígdalas, com presença de exsudato purulento e petéquias no palato, podendo ainda estar presente adenite cervical bilateral, com a capacidade de provocar lesões supurativas significativas pela presença de pústulas de pus no início da faringe e em volta da úvula, sendo que este conhecimento direciona de forma correta o tratamento e a profilaxia das IVAS (ROSSI; COSTA, 2010).

O diagnóstico das IVAS repousa no conhecimento da flora habitual das vias aéreas e nos microorganismos prevalentes raramente isolados, que são pautadas em alguns aspectos importantes, tais como história de início agudo dos sintomas,

presença de sinais de quadro exsudativo ou inflamatório evidente em ouvido médio, fossas nasais ou garganta, dor e febre, assim a relevância do conhecimento e atualização das diferentes IVAS é de necessidade significativa, pois a semelhança do quadro clínico é prejudicial à conduta da terapia (ROSSI; COSTA, 2010). Para clínicos e pediatras o tratamento é um ponto chave, sendo que a escolha deve ser guiada por este quadro a fim de diminuir a exposição do paciente a agentes agravantes (FERREIRA et al., 2006).

Os organismos vivos estão frequentemente expostos a agentes ambientais que podem induzir modificações químicas no DNA (SEISUKE et al., 2004) onde a via de administração, duração e frequência de exposição, são os fatores mais importantes que influenciam a toxicidade ao organismo, esses agentes são denominados como genotóxicos ou carcinogênicos (RABELLO-GAY, 2003). A maioria dos mecanismos de proteção bacteriana contra o ingresso indesejado de moléculas prejudiciais à célula é governada por um mecanismo denominado de bomba de efluxo (NEVES et al., 2011), onde existe proteínas transportadoras envolvidas na extrusão de substâncias tóxicas de dentro da célula para o meio externo sendo que estas proteínas são encontradas na maioria das bactérias, acredita-se que a superexpressão desta bomba possa vir a ser um dos fatores de mutagenicidade provenientes de falhas na terapia das IVAS (PAULSEN, 2003).

Serão abordados elementos básicos para melhor orientação nas condutas diagnósticas e terapêuticas, fundamentadas, sempre que possível, por dados atuais da literatura. Rinofaringite aguda, sinusite aguda, faringoamigdalite aguda estreptocócica, laringite viral aguda, mutagenicidade e superexpressão de bombas de efluxo serão abordados neste trabalho.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Discorrer sobre as Infecções das vias aéreas superiores (IVAS), destacando seus sintomas, diagnósticos, tratamentos e profilaxia ressaltando a importância da mutagenicidade como risco futuro.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Apresentar uma revisão atualizada sobre as infecções das vias aéreas superiores;

Descrever sobre a mutagenicidade;

Descrever a terapia mais indicada e atualizada para IVAS.

### 3 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, baseada em pesquisa de livros da biblioteca Júlio Bordignon, pertencente à Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA).

Também foram pesquisados artigos em base de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e National Institute of Health PUBMED, utilizando os descritores: infecções, vias aéreas e mutagenicidade. Foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa, inglesa e francesa, contendo textos compreendidos entre o período de 1995 a 2013.

Os artigos que não corresponderam aos objetivos e áreas de interesse do trabalho foram descartados. Foram utilizadas 66 Referências, destas 60 (90,90%) são artigos, 01 (1,51%) Dissertação, 03 (4,54%) livros, 01 (1,51%) monografia, 01 site livre (1,51%). Dos 60 artigos em periódicos, 14 (23,33%) são em língua portuguesa, 45 (75%) em inglesa e 01 (1,66%) em francês.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 INFECÇÕES DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES

O resfriado comum é considerado como uma doença viral, que nos primeiros anos do século 21 vários vírus respiratórios novos foram identificados, tais como metapneumovírus, coronavírus e bocavírus humano, onde muitos estudos têm abordado o papel destes vírus em ambientes hospitalares, mas poucos estudos têm sido realizados em pacientes ambulatoriais (PELTOLA et al., 2008). Na década de 60, o desenvolvimento de métodos para detecção viral possibilitou identificar muitos dos vírus respiratórios através de cultura ou sorologias, com o passar dos anos, entretanto, a proporção de resultados “vírus-positivos” nas IVAS aumentaram significativamente, provavelmente devido ao melhoramento das técnicas diagnósticas, que atualmente são feitas em mais de 80% dos casos, por reação em cadeia da polimerase (PCR) (RUOHOLA et al., 2000). 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 sazonalidade (NOKSO-KOIVISTO et al., 2004).

Atualmente há mais de 200 tipos diferentes de vírus que podem causar IVAS em crianças e adultos, na maior parte das ocorrências o agente etiológico viral é o rinovírus, com cerca de 70% dos casos, sendo também presentes o enterovírus, vírus sincicial respiratório, influenza, parainfluenza, coronavírus, coxsackie e adenovírus (ROSSI; COSTA, 2010).

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 influenza (HAMENT et al., 1999). Infecções virais facilitam a colonização bacteriana, aderência e translocação destas, através da barreira do epitélio respiratório (HAMENT et al., 1999), 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 (ROSSI; COSTA, 2010).

Comumente, os vírus que acometem o sistema respiratório são capazes de causar morte das células ciliares, perda estrutural e funcional dos cílios e

consequentemente possibilitam o acúmulo de secreções aumentando o risco de infecções bacterianas (KORPPI, 2002).

Por sua vez as bactérias de modo geral levam há uma infecção secundária do trato respiratório pela baixa da resistência das células prejudicadas por viroses anteriores (ROSSI; COSTA, 2010), causam lesões no tecido epitelial por produzirem toxinas e desoxirribonucleases (DNAses) que provocam lise de eritrócitos e células do meio intra e extra-celular com consequente destruição do DNA das mesmas (SANTOS; BEREZIN, 2005). A ação das bactérias no trato respiratório leva a quadros de febre recorrente, dor, faringite, prostração (PITREZ; PITREZ, 2003), cefaléia, aumento das amígdalas seguido de petéquias na úvula e no palato, secreção e coriza abundantes, otite média, laringite, congestão intensa seguida da presença de inflamação supurativa ou não (ROSSI; COSTA, 2010) supõe-se que o impacto destas lesões possa vir a causar alterações genotóxicas levando a um quadro de mutagenicidade celular (SANTOS et al., 2011).

De um ponto de vista molecular, durante a infecção viral a aderência de bactérias ao epitélio respiratório, é aumentada por causa das alterações induzidas pelos vírus na membrana plasmática da célula (PELTOLA; McCULLERS, 2004).

#### **4.1.1 Rinofaringite aguda**

Este termo rinofaringite abrange os quadros do resfriado comum causados por vírus (rinovírus, Influenza), e ainda outros englobados sob a denominação de rinite viral aguda (PITREZ; PITREZ, 2003). 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 (EJZENBERG, 2005). A rinofaringite é a doença infecciosa de vias aéreas superior mais comum da infância acometendo crianças menores de cinco anos e tendo até oito episódios por ano (EJZENBERG, 2005).

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 (MAKELA et al., 1998), os sintomas sistêmicos como mialgia ou febre estão ausentes ou são leves (PITREZ; PITREZ, 2003). Pelo processo inflamatório

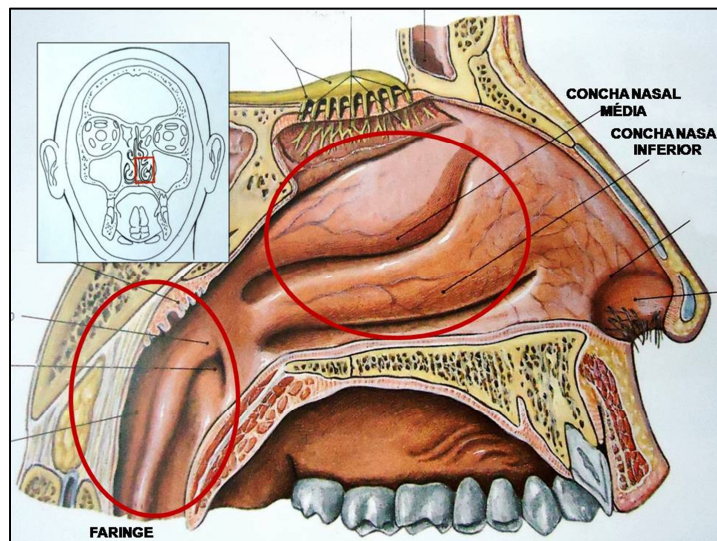


da mucosa nasal, pode ocorrer obstrução dos óstios dos seios paranasais e tubária, permitindo, por vezes, a instalação de infecção bacteriana secundária (PITKÂRANTA, 1998). Agravantes na etiologia podem ocorrer para infecção de vias aéreas inferiores, associados ao vírus sincicial respiratório e ao adenovírus (PITKÂRANTA et al., 1998).

#### 4.1.1.1 Sintomas, Diagnóstico, Tratamento Geral, Tratamento Específico, Profilaxia

Os sintomas podem iniciar com coriza, dor de garganta, espirros, obstrução nasal, tosse seca e febre de intensidade variável sendo que a presença de febre e diarreia podem aparecer ou não em alguns pacientes (HEIKKINEN; THINT, CHONMAITREE, 1999). No exame clínico físico (Figura 1), nota-se congestão nasal com presença de hiperemia das membranas timpânicas (PITKÂRANTA et al., 1998).

O diagnóstico é essencialmente clínico sendo feito o diferencial com manifestações de várias doenças, como: sarampo, coqueluche, infecção meningocócica ou gonocócica, faringite estreptocócica, hepatite A e mononucleose infecciosa, pois o surgimento de IVAS recorrentes com sintomas quase que permanentes nos períodos de inverno e primavera, devem-se suspeitar da existência de rinite alérgica (PITREZ; PITREZ, 2003).



**Figura 1** - Região acometida na rinofaringite aguda  
Fonte: (MAIER, 2006)

O tratamento geral segue-se de hidratação e dieta balanceada, repouso no período febril, desobstrução e limpeza nasal, já uso de antitérmico e analgésico (acetaminofeno ou ibuprofeno), descongestionante nasal tópico (Cloreto de sódio 9%) (TAVERNER, BICKFORD, DRAPER, 2000), antitussígenos, anti-histamínicos e antimicrobianos, somente quando certeza clínica de infecção secundária por bactérias (NASH et al., 2002). De tal forma todo tratamento geral é assintomático, pois o combate ao vírus causador da rinofaringite é do próprio sistema imunológico (PITREZ; PITREZ, 2003).

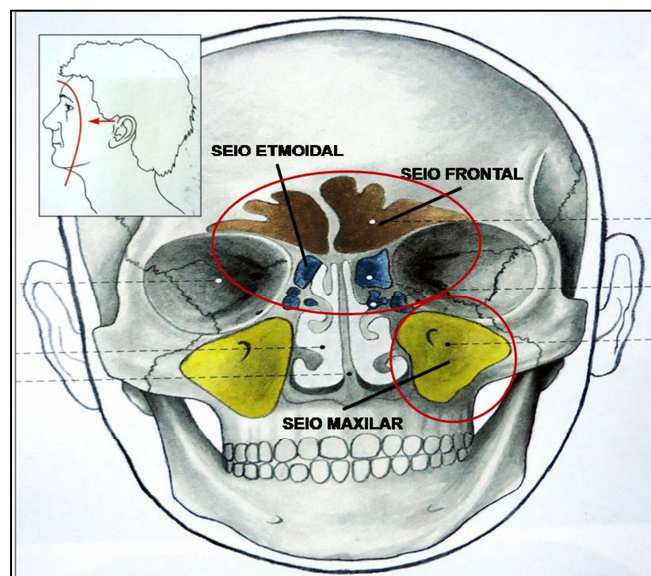
Quando se trata de vírus, em sua maioria não se encontra tratamento específico, porém no caso da rinofaringite causada pelo vírus da influenza, já existem medicação disponível (MONALTO, GUM, ASHLEY, 2000). A prevenção de infecções de vírus da gripe por meio do uso de vacinas continua a ser o método mais eficaz e prático de controle de vírus da gripe, mas a utilização de profilaxia e tratamento antiviral em certas populações ou indivíduos de alto risco é também possível (ENGLUND, 2002). Dois medicamentos antivirais estão atualmente aprovados nos Estados Unidos para o tratamento e/ou prevenção de infecção pelo vírus da gripe em adultos e crianças, os bloqueadores M2 (receptor muscarínico) amantadina e rimantadina foram licenciados para a profilaxia e tratamento da gripe em diversas populações de alto risco, incluindo crianças (MONALTO, GUM, ASHLEY, 2000). Ambas as drogas reduzem a gravidade e encurtam a duração da doença em pessoas saudáveis, quando iniciadas nas primeiras 48 horas do início dos sintomas (ENGLUND, 2002). A amantadina é liberada para uso em crianças maiores de um ano, mas a rimantadina somente para maiores de 13 anos sendo desconhecida a eficácia destas medicações na prevenção de complicações graves em pacientes de alto risco (ENGLUND, 2002).

As desvantagens em relação ao tratamento com amantadina e rimantadina é que incluem ineficácia em relação à infecção por influenza B por desenvolver resistência viral durante o tratamento e efeitos adversos no sistema nervoso central (agitação, dificuldade de concentração, tremores ou convulsões) (ENGLUND, 2002).

A profilaxia se obtém da lavagem das mãos e cuidados com secreções e fômites provenientes do paciente, como prevenção primária deve-se evitar contato a pacientes mais vulneráveis (menores de 3 meses, imunodeprimidos), com pessoas infectadas por esses vírus, especialmente em escolas e creches, sendo que a vacina contra o vírus da influenza é essencial (RAFEI, 2002).

#### 4.1.2 Sinusite aguda

A sinusite pode ser definida como infecção bacteriana dos seios paranasais (Figura 2), com duração menor de 30 dias, no qual os sintomas desaparecem completamente (PITREZ, PITREZ, 2003) que podem ser explicadas pelo resfriado comum que por si estimula a abundância local de polimorfonucleares resultantes de secreções, as enzimas e radicais livres liberados por estes polimorfonucleares, podem causar inflamação subsequente favorecendo o alojamento de bactérias em seios paranasais (STOLL, 2001). Juntamente com a Otite Média Aguda (OMA), a sinusite é uma das maiores complicações bacterianas associadas às IVAS comumente dos seios paranasais (REVAL et al., 2007). Os seios paranasais são constituídos por cavidades pertencentes a quatro estruturas ósseas: maxilar, etmoidal, frontal e esfenoidal, estas cavidades comunicam-se com as fossas nasais através de pequenos orifícios (óstios) (ROSSI; COSTA, 2010). Os agentes bacterianos mais comuns da sinusite aguda são os *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarralis* (VAN, INGELS, 1996).



**Figura 2** - Região acometida na sinusite aguda

Fonte: (MAIER, 2006)

Sua relação como causa isolada em alguns casos, ou mesmo como fator predisponente, ainda não é clara (ROSSI; COSTA, 2010). Alguns outros fatores estão associados à sinusite, como outro tipo de obstrução do óstio sinusial (não

viral), rinite alérgica, rinofaringite viral, adenóidite, tabagismo (ativo ou passivo), desvio de septo, corpo estranho e tumores nasais, imunodeficiências, asma e fibrose cística, atividades de mergulho (FERREIRA, et al., 2001).

#### **4.1.1.1 Sintomas, Diagnóstico, Tratamento Geral, Tratamento Específico, Profilaxia**

O início pode ser lento ou súbito onde nas formas leves de sinusite, as manifestações iniciais de IVAS passam a se prolongar por mais de 10 dias ou após período de melhora clínica, há persistência ou retorno dos sintomas nasais (obstrução e secreção nasal purulenta) (PITREZ; PITREZ, 2003). Esse quadro pode ser acompanhado de halitose, onde costuma haver tosse diurna com piora à noite, em alguns casos pode ocorrer febre (ROSSI; COSTA, 2010). Nas formas moderadas a graves em crianças e adultos, as manifestações citadas podem ser mais intensas, acompanhado eventualmente, de edema palpebral, cefaléia, prostração, desconforto ou dor, espontâneos ou provocados, no local do(s) seio(s) afetado(s) ou nos dentes, dor intensa e constante em osso frontal, odor fétido na cavidade nasal em casos graves (HERENDEEN; SZILAGY, 2000). Ao exame do nariz, pode constatar-se congestão da mucosa e presença de secreção purulenta no meato médio (HERENDEEN; SZILAGY, 2000).

O diagnóstico de sinusite aguda é clínico onde a história clínica, associada aos achados de exame físico anteriormente mencionado, permite a realização do diagnóstico de sinusite na criança e no adulto, onde o diagnóstico diferencial deve ser realizado com prolongamento da infecção viral não complicada, rinite alérgica, corpo estranho nasal e adenóidite (CONRAD; JENSON, 2002). Exames otorrinolaringológicos mais conclusivos devem ser feitos em casos mais graves tais como: sinusites recorrentes (sinusites bacterianas agudas, separados por períodos assintomáticos maiores de 10 dias), sinusite crônica (episódios de inflamação dos seios paranasais com duração maior de 90 dias), sinusite aguda com dor persistente ou outras complicações locais (PITREZ; PITREZ, 2003).

No tratamento geral, se faz por repouso inicial sem contatos com produtos e substâncias alergênicas, analgésicos e antitérmicos em caso de dor e febre (acetaminofeno ou ibuprofeno), umidificação do ar em lugares muito secos,

descongestionantes tópicos ou sistêmicos (ROSSI; COSTA, 2010). O tratamento sintomático é a estratégia de gestão inicial preferido para pacientes com sintomas leves desde crianças a adultos (HICKNER et al., 2001). A antibioticoterapia deve ser reservada para pacientes com sintomas moderadamente graves que preenchem os critérios para o diagnóstico clínico de rinosinusite bacteriana aguda e para aqueles com sintomas graves, especialmente rinosinusite seguido de dor facial unilateral, independentemente da duração da doença (HICKNER et al., 2001). Para o tratamento inicial, o agente de amplo espectro mais ativo contra microorganismos susceptíveis da sinusite tais como, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarralis* deve ser usado (HICKNER et al, 2001).

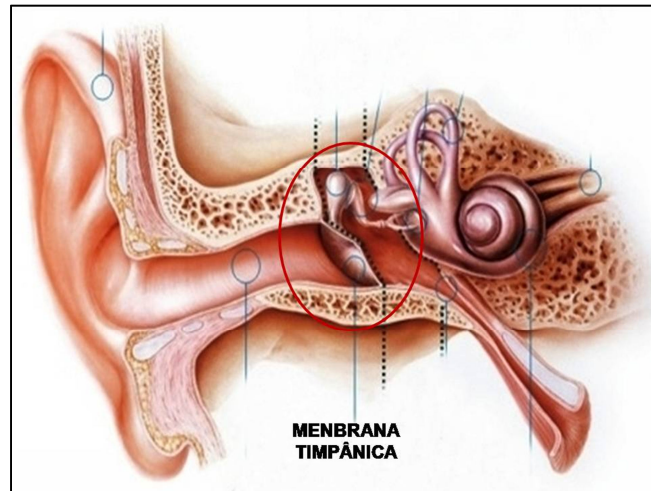
No tratamento específico os antibióticos de primeira escolha são a amoxicilina, cefuroxima ou amoxicilina/ácido clavulânico, a claritromicina e a azitromicina são alternativas, principalmente quando o paciente for alérgico a penicilinas. A terapia dura em média 7 dias ou até se atingir a melhora do paciente (WALD, 2006). Uso associado com corticóide tópico nasal e oral em pacientes com sinusite aguda com história prévia de sintomas agudos, sugestivos de rinite alérgica ou asma, é muito benéfico segundo estudos, tais como: budesonida (nasal), cloridrato de fenilefrina/maleato de bronferina (oral) (PITREZ; PITREZ, 2003).

Sua profilaxia se resume em evitar mergulhos durante IVAS, evitar tabagismo (ativo e passivo), tratar rinite alérgica quando presente (WALD, 2006).

#### **4.1.3 Otite média aguda (OMA)**

A otite média aguda (OMA) é uma das doenças pediátricas infecciosas mais comuns e observadas com menos frequência em adultos (ROSSI; COSTA, 2010). Embora a doença seja primeiramente considerada uma infecção bacteriana, é necessário saber que as infecções virais do trato respiratório superior predispõe a OMA podendo ser causado por um único vírus (CHONMAITREE; HEIKKINEN, 2000). Em outras palavras, a OMA ocorre frequentemente como uma complicação das IVAS, onde a infecção viral interrompe o sistema mucociliar prejudicando a defesa mecânica primária do hospedeiro contra invasão bacteriana, causando disfunção da tuba auditiva (Figura 3) levando à redução da pressão do ouvido

médio, forçando produção de muco, secreções nasofaríngeas e aumento de bactérias colonizadas na orelha média (KRYSTAL, DHEERESH, TASNEE, 2008).



**Figura 3** - Região acometida na otite média aguda  
Fonte: (MAIER, 2006)

Os principais causadores de otite média aguda são: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, raramente a causa é proveniente de *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A e *Staphylococcus aureus* sendo que esta complicação se resume do resfriado comum (ROSSI; COSTA, 2010). É relatado que cerca de 70% das crianças terá pelo menos um episódio de otite média antes de completar cinco anos de idade, descrevendo assim uma doença de alta prevalência de morbidade elevada, porém de baixa mortalidade (ROSSI; COSTA, 2010).

#### **4.1.3.1 Sintomas, Diagnóstico, Tratamento Geral, Tratamento Específico, Profilaxia**

Comumente pacientes apresentam dor de ouvido, febre, falta de apetite, sono agitado e irritabilidade dentro de um prazo de 2 a 5 dias, com maior descrição em crianças (LIEBERTHAL et al., 2013).

O diagnóstico é clínico, baseado no início agudo de sintomas e sinais, tais como: inflamação timpânica possuindo eritema, opacificação, abaulamento e efusão da orelha média, em alguns casos podem apresentar secreção na orelha média e

sensibilidade no ouvido, de forma predominante a investigação por otoscopia pneumática é de alta relevância para o diagnóstico (DAVID et al., 2011).

O tratamento geral se dá pelos cuidados com a prevenção de contágio do resfriado comum nos períodos de inverno, sempre deixar as vacinações contra influenza em dia, tanto para crianças e adultos, e orientar os pais para que não fumem dentro da residência ou próximo às crianças (BLUESTONE, 1995).

É descrito que 80% dos casos de OMA curam espontaneamente e também que se não tratarmos os episódios de OMA, aumentam os riscos de complicações, assim o tratamento específico se dá por antibioticoterapia, daí o grande motivo de tentar identificar a causa da OMA para se tratar corretamente (MARIA; BERENICE, 1998).

A OMA é tratada com antibióticos de 5 a 7 dias tanto em adultos e crianças, sendo os de primeira escolha a amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefixima sendo associados à antiinflamatórios não esteroidais (AINES) (DAVID et al., 2011).

Sua profilaxia convém evitar colocar objetos no ouvido, não retirar totalmente o cerume protetor, evitar mergulhos quando suspeita de infecções do trato respiratório, indivíduos com rinite ou sinusites evitar segurar os espirros (PICHICHERO et al., 1998).

#### **4.1.4 Faringoamigdalite aguda estreptocócica (FAE)**

O *Streptococcus pyogenes* ou estreptococo beta-hemolítico do grupo A é a espécie bacteriana mais frequentemente associada à etiologia de infecções primárias da faringe e amígdalas ou faringoamigdalite aguda estreptocócica (FAE) (CUNNINGHAM, 2000). Estas infecções podem ocorrer em qualquer faixa etária, porém são comuns em crianças e adolescentes com idade entre 5 e 15 anos, o período de incubação usual da FAE é de 12 a 24 horas (BISNO et al., 1997). O paciente pode apresentar febre alta e dor ao deglutir, com mal-estar geral, anorexia e astenia, sintomas que principalmente em crianças podem ser acompanhados por náuseas, vômitos e dor abdominal (ROZANA et al., 2003).

Essa estreptococcia é mais comum no final do outono, inverno e primavera, nos climas temperados em que o período de incubação é de dois a cinco dias (ROZANA et al., 2003). O meio mais comum de contágio é pelo contato direto com o

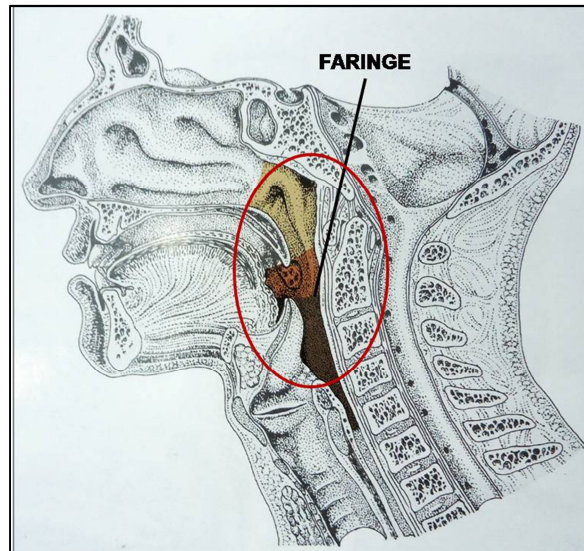
doente, por secreções respiratórias, fora de períodos epidêmicos, a FAE é responsável por aproximadamente 15% dos casos de faringite aguda (PITREZ; PITREZ, 2003).

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 e glomerulonefrite difusa aguda, conforme o tipo de cepa (ORENSTEIN, 2000). 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 meses (PICKERING, 2000). O início é mais ou menos súbito, com febre alta, dor de garganta, prostração, cefaléia, calafrios, vômitos e dor abdominal (BISNO; PETER; KAPLAN, 2002).

#### **4.1.4.1 Sintomas, Diagnóstico, Tratamento Geral, Tratamento Específico, Profilaxia**

A febre alta de forma súbita, dor de garganta, prostração, vômitos, calafrios, cefaléia e dor abdominal, este conjunto de sintomas e sinais define bastante uma infecção bacteriana, porém exames complementares são necessários (BISNO; PETER; KAPLAN, 2002). Na inspeção da orofaringe (Figura 4), há congestão intensa e aumento de amígdalas, com presença de exsudato purulento e petéquias no palato podendo estar presente adenite cervical bilateral (ROZANA et al., 2003).





**Figura 4** - Região acometida na FAE  
Fonte: (MAIER, 2006)

Muitas vezes no diagnóstico não é possível diferenciar clinicamente uma faringoamigdalite causada por estreptococos do grupo A de uma infecção provocada por outros agentes infecciosos, como o vírus, pois existem poucos sinais clínicos específicos e estes frequentemente falham (COOPER et al., 2001).

As recomendações internacionais sugerem para a maioria dos casos de faringite estreptocócica, não só o acompanhamento clínico, mas também o uso de testes laboratoriais para confirmar a presença da bactéria na orofaringe tais como: isolamento e identificação em meio de cultura específico, antibiograma para avaliação das cepas indicando uma melhor terapia (LINDER; CHAN; BATES, 2006).

O tratamento geral se faz com repouso no período febril, uso de analgésico e antitérmico (acetaminofeno ou ibuprofeno), e a ingestão de líquidos não ácidos e não gaseificados e de alimentos pastosos, de preferência frios ou gelados (PITREZ; PITREZ, 2003).

O tratamento específico é por antibióticoterapia, sendo os de primeira escolha, a penicilina G ou amoxicilina, podendo ser usados pela sensibilidade eficiente o levofloxacino, clindamicina, eritromicina, azitromicina, que oferecendo menor custo pode ser usado em pacientes alérgicos a penicilina (ROZANA et al., 2003).

A profilaxia é evitar o contato com doentes com FAE até 24 horas de uso de antibióticos por parte deles, suspender o comparecimento a escolas, festas, creches

e semelhantes por pelo menos 24 horas, evitar contato direto com pacientes com FAE (ROSSI; COSTA, 2010).

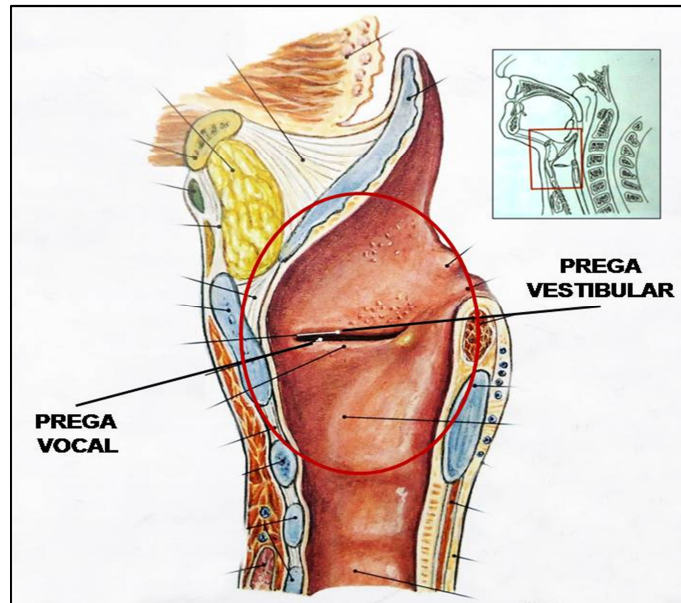
#### **4.1.5 Laringite viral aguda**

Também denominada de crupe viral, a laringite é uma inflamação da porção subglótica da laringe, que ocorre durante uma infecção por vírus respiratórios levando a congestão e edema dessa região, acarretando um grau variável de obstrução da via aérea (ROSSI; COSTA, 2010).

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, febre e tosse (ORENSTEIN, 2000). Em 24-48 horas acentua-se o comprometimento da região intraglótica, com obstrução de grau leve a grave e proporcional dificuldade respiratória (MYERSON, DEE FATTA, SATALOFF, 2013). 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, onde os vírus parainfluenza I e II e o vírus sincicial respiratório são os agentes causais mais comuns, adenovírus, influenza A e B e vírus do sarampo também podem estar envolvidos (ROSSI; COSTA, 2010).

##### **4.1.5.1 Sintomas, Diagnóstico, Tratamento Geral, Tratamento Específico, Profilaxia**

De modo geral apresenta-se coriza, tosse seca, rouquidão, obstrução nasal e febre baixa, nos casos de evolução dos sintomas (Figura 5) observam-se tosse rouca, afonia, disfonia e estridor inspiratório (ORENSTEIN, 2000). Nos casos extremos, além de intensa dispnéia e agitação, surgem palidez, cianose, torpor, convulsões, apnéia e morte (ORENSTEIN, 2000).



**Figura 5** - Região acometida na laringite viral aguda  
 Fonte: (MAIER, 2006)

Devido à laringite possuir capacidade de se diferenciar, o diagnóstico segue um diferencial para cada caso, por exemplo: a laringite espasmódica (estridulosa) mais comum aparece dificuldade respiratória, de início mais ou menos súbito, ao final da tarde ou a noite, os sintomas costumam regredir espontaneamente (STROUD; FRIEDMAN, 2001), na epiglote aguda apresenta-se febre alta, dor ou dificuldade para deglutir até a própria saliva (sialorréia), ausência de rouquidão, prostração e toxemia (STROUD; FRIEDMAN, 2001).

Malformações congênitas de vias aéreas também é um dos motivos que leva a laringite, entre elas as mais frequentes são laringomalacia, traqueomalacia, e estenose subglótica mais frequentes em crianças e lactentes (STROUD; FRIEDMAN, 2001), os pacientes apresentam episódios recorrentes de laringites, com duração superior a cinco dias no primeiro ano de vida, ou laringite aguda em lactentes jovens sugerem a presença associada de malformações congênitas da via aérea (PELTOLA; HEIKKINEN; RUUSKANEN, 2002).

Corpo estranho (pústulas de alimentos calcificados) pode levar a laringite, desenvolvendo episódio inicial de sufocação, engasgo, crise de tosse ou cianose de forma súbita, a laringite diftérica também é presente quando há ausência ou vacinação incompleta para difteria, também presença de placa na orofaringe e toxemia (PITREZ; PITREZ, 2003), no laringoedema alérgico nota-se história de uso

de medicação sistêmica ou contato com substâncias alergênicas inclusive as inalatórias resultando em reação anafilática (PITREZ; PITREZ, 2003).

O tratamento geral deve proceder com tratamento domiciliar e ambulatorial, com alimentação leve, com frequência em porções pequenas, hidratação e umidificação do ambiente, somente em casos mais moderados a graves como estridor progressivo, agitação e febre alta, segue-se com internação para observação e controle dos sintomas com tratamento específico, podendo usar como alternativa um corticóide inalatório como a budesonida ou formoterol fumarato, sendo seu uso ainda não bem definido (JOHNSON et al., 1998).

A profilaxia procede em evitar o contato, sempre que possível, de pessoas com IVAS principalmente crianças menores de dois anos (PITREZ; PITREZ, 2003).

#### 4.2 MUTAGENICIDADE

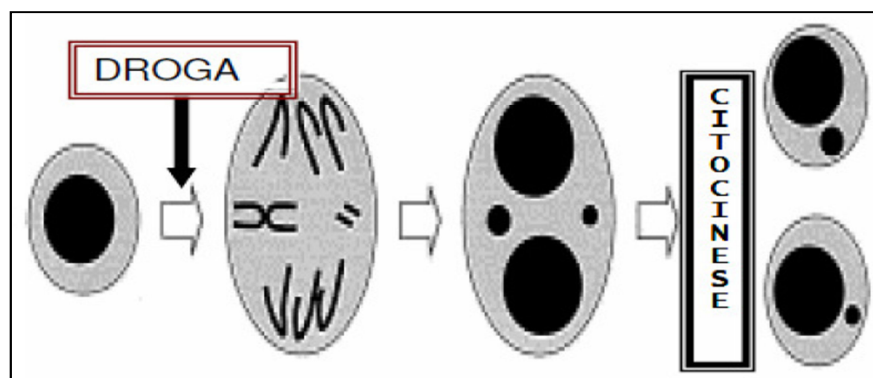
Os organismos vivos estão frequentemente expostos a agentes ambientais que podem induzir modificações químicas no DNA (SEISUKE et al., 2004), estas lesões podem ser induzidas por agentes químicos, provenientes do meio ambiente ou resultantes de reações químicas que ocorrem nas próprias células, ou ainda por radiações (Ultravioleta (UV), raios-x), também supõe-se que a atividade de superexpressão de bombas de efluxo das bactérias possam também vir a causar efeitos mutagênicos, além de sua característica de resistência a antimicrobianos (BRITT, 1999).

A toxicidade é relacionada com a detecção de composição química e ação biológica de substâncias tóxicas, onde a toxicidade de uma substância pode ser considerada como a capacidade de ser prejudicial, causando dano grave ao organismo (REGINA et al., 2008). Os efeitos tóxicos, só se manifestam em organismos se o agente tóxico alcançar locais específicos do organismo, em concentrações e tempo suficiente para produzir algum tipo de efeito (BARROS, 2008). A via de administração, duração e frequência de exposição, são os fatores mais importantes que influenciam a toxicidade ao organismo, mesmo ele sendo encontrado no interior das células, não estão livres de sofrer constantes alterações e mutações, sendo assim pelo fato de causarem lesões no material genético e

potencialmente gerarem tumores em seres vivos, esses agentes são denominados como genotóxicos ou carcinogênicos (RABELLO-GAY, 2003).

A presença de produtos químicos e supostos microorganismos carcinógenos no meio ambiente vem sofrendo um crescente aumento, devido à atividade humana rural, industrial, comparado a urbana (COSTA; MENK, 2000). Estas alterações na estrutura do DNA são prejudiciais as células, uma vez que podem prejudicar processos vitais, tais como a duplicação do DNA e a transcrição gênica, elas também podem causar mutações e aberrações cromossômicas, fenômenos estes que podem levar ao desenvolvimento de processos cancerosos e morte celular (COSTA; MENK, 2000).

Os efeitos mutagênicos podem ser observados nas células por meio da formação de micronúcleos (Figura 6), que são pequenos corpos contendo ácidos desoxirribonucléicos (DNA), localizados no citoplasma, resultantes de quebras cromossômicas, formando fragmentos acêntricos ou com sequências de cromossomos inteiros que não se prendem ao fuso mitótico e dessa forma, não chegam aos pólos das células durante a mitose ou a meiose (SILVA et al., 2011). Um cromossomo inteiro ou fragmento cromossômico acêntrico não se integra ao novo núcleo (por não estar unido), este também pode constituir um pequeno núcleo individual, chamado de micronúcleo (SILVA et al., 2011).



**Figura 6** - Formação de micronúcleos em células

Fonte: (SILVA et al., 2011)

Acredita-se que a decorrência das lesões causadas pelas IVAS estimulem efeitos mutagênicos desenvolvendo células potencialmente cancerígenas, como recentemente descrito, a *Pseudomonas aeruginosa* com sua característica de resistência a antimicrobianos de amplo espectro é capaz de inibir o funcionamento

adequado dos genes de sua bomba de efluxo assim resistindo a ação dos antibióticos (NEVES et al., 2011), comumente é expressiva a porcentagem de pacientes com carcinomas de boca e faringe que apresentam superexpressão de proteínas induzida por tabaco, álcool e radioterapia (SANTOS et al., 2011). A resposta inflamatória à infecção viral pode desta maneira, regular a expressão de moléculas que as bactérias utilizam como receptores podendo elucidar a correlação de efeito mutagênico em indivíduos com IVAS predominantes (PELTOLA; McCULLERS, 2004).

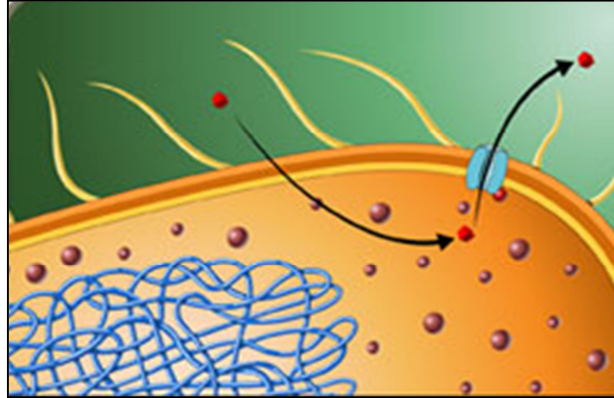
#### 4.3 SUPEREXPRESSÃO DE BOMBAS DE EFLUXO

A maioria dos mecanismos de proteção bacteriana contra o ingresso indesejado de moléculas prejudiciais à célula é governada por um mecanismo de transporte ativo para o exterior celular, por meio de um sistema denominado bomba de efluxo (NEVES et al., 2011), embora o envoltório da célula bacteriana seja uma barreira efetiva de permeabilidade, ela sozinha não consegue impedir o influxo, e conseqüentemente o acúmulo de substâncias tóxicas, além disso o volume da célula bacteriana é pequeno e uma determinada droga tem sua concentração equilibrada entre o interior da bactéria e o meio extracelular de forma relativamente rápida (NIKAIDO, 2001).

A alteração do local-alvo (sítio de ação) onde atua determinado antimicrobiano, de modo a impedir a ocorrência de qualquer efeito inibitório ou bactericida, constitui um dos mais importantes mecanismos de resistência (BUSH; JACOBY; MEDEIROS, 1995). As bactérias podem adquirir um gene que codifica um novo produto resistente ao antibiótico, substituindo o alvo original, pois alternativamente, um gene recém-adquirido pode atuar para modificar um alvo, tornando-o menos vulnerável a determinado antimicrobiano (JACOBY, 2005).

Diferentemente da alteração do sítio de ação as bombas de efluxo (Figura 7) são proteínas transportadoras envolvidas na extrusão de substâncias tóxicas de dentro da célula para o meio externo, essas proteínas são encontradas na maioria das bactérias (PAULSEN, 2003). A presença de bombas de efluxo confere à bactéria um mecanismo intrínseco que favorece a sobrevivência em um ambiente hostil (presença de antibióticos) e bactérias que superexpressam bombas de efluxo

podem ser selecionadas sem a aquisição de novo material genético. (WEBBER; PIDDOCK, 2003).



**Figura 7** - Bombeamento ativo de antimicrobianos do meio intracelular para o extracelular

Fonte: (BRASIL, 2013)

Os genes que codificam as bombas de efluxo multidroga resistente são na sua maioria, constituintes normais dos genomas bacterianos e alguns desses genes podem ter um alto nível de expressão constitutiva (resistência intrínseca aos antibióticos) e isso ocorre devido à aquisição de mutações em genes regulatórios (LOMOVSKAYA et al., 2001). As bombas de efluxo são codificadas por elementos genéticos localizados em cromossomos e em algumas espécies elas têm sido detectadas em plasmídeos, o que pode facilitar a propagação dos genes de efluxo, contribuindo para a resistência intrínseca e adquirida, permitindo à bactéria sobreviver em ambientes hostis (POOLE, 2005). As bombas de efluxo de bactérias Gram-negativas que são de maior relevância por serem mais resistentes em comparação as Gram-positivas, constituem um sistema tripartite de proteínas de transporte que se localizam ao longo da membrana interna (proteína constituída por uma bomba de transporte ativo, dependente de energia), periplasma (proteína transmembrana) e membrana externa (proteína formadora de canal extrusor, também denominada porina) (NEVES et al., 2011).

A habilidade do sistema de efluxo em reconhecer grande número de compostos é provavelmente devido às suas propriedades físico-químicas, como hidrofobicidade e aromaticidade, e o caráter ionizável (MILTON et al., 1998). Os antibióticos, em sua maioria, são anfifílicos e possuem características hidrofílicas e hidrofóbicas, sendo facilmente reconhecidos por muitas bombas de efluxo, podendo,

inclusive, agir como reguladores da expressão de alguns sistemas de efluxo (KAATZ, 2002). O aumento da expressão das bombas de efluxo, ou superexpressão, pode ser mediado por mutações (em gene regulador proximal ou na região promotora do gene transportador) ou por elementos de inserção localizados na região anterior ao gene transportador (PIDDOCK, 2006).

A presença de sequencias de inserção de um componente estrutural do sistema de efluxo na região anterior aos genes codificadores, ou inseridas no gene repressor, tem sido descrita em isolados que superexpressam bombas de efluxo que conferem multirresistência aos antibióticos (KAATZ, 2002).

Uma das maneiras de detectar as bombas de efluxo é o uso de inibidores como o cianeto de carbonila-m-clorofenil-hidrazona, o dinitrofenol, a reserpina e o fenil-arginina-betanaftilamida, ainda se destaca como método sensível e confiável a reação em cadeia da polimerase em tempo real, que permite identificar o nível de expressão dos genes de interesse onde tem sido empregado na detecção da expressão de sistemas de efluxo de bactérias, incluindo investigações realizadas por grupos de pesquisa no Brasil (XAVIER, 2008).



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando que as IVAS são um dos motivos mais comuns para o uso de antibióticos é de extrema importância que a conduta do profissional da saúde, seja pautada em um diagnóstico correto para a terapia adequada, pois fica claro que o uso incorreto de antimicrobianos favorece a indução de resistência bacteriana levando a defeito genético da superexpressão de bombas de efluxo nas bactérias, onde se presume que com o tempo os efeitos mutagênicos das bactérias possam interferir diretamente na síntese de células humanas podendo acarretar neoplasias malignas.

Conceitos e informações atualizados são essenciais para o manejo das IVAS, a fim de otimizar e reduzir a implementação de tratamentos desnecessários e prejudiciais ao paciente, pois a medicação interfere no quadro de melhora e piora do paciente.

Fica elucidado que exames complementares tais como identificação de agentes infecciosos por cultivo, antibiogramas e teste sorológicos são prioridades para um correto tratamento, mesmo que houver terapia antecipada, se torna viável saber à causa da IVAS.

O trabalho realizado deixa claro que pesquisas cruzadas de indivíduos com IVAS e análise de mutagenicidade são necessárias para a área clínica e científica.

## REFERÊNCIAS

BARROS, S. B. M; DAVINO, S. C. Avaliação da toxicidade. In: OGA, S; CAMARGO, M.M.A; BATISTUZZO, J.A.O. **Fundamentos de Toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 59-70.

BISNO, A.L, PETER, G.S, KAPLAN, E.L. Diagnosis of strep throat in adults: are clinical criteria really good enough?. **Clinical Infectious Diseases**. Virginia/USA, vol. 35, n.2, p.126-129, jul. 2002.

BISNO, A.L, GERBER, M.A, GWALTNEY, J.M, KAPLAN, E.L, SCHWARTZ, R.H. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. **Clinical Infectious Diseases**. Virginia/USA, vol. 3, n. 25, p. 574-583, sep. 1997.

BLUESTONE, C.D. Update on middle ear infections. **Inf Dis in ClinPractice**. vol. 4, n.1, p. 206-215, jun. 1995.

BRASIL. **Agencia Nacional de Vigilância Sanitária**. Disponível: em: [www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede\\_rm/cursos/rm\\_controlere/opas\\_web/modulo3/mec\\_bomba.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/mec_bomba.htm). Acesso em 26/06/2013.

BRITT, A.B. Molecular genetics of DNA repair in higher plants. **Trends in Plants science**. Davis/USA, vol. 4, n. 1, p. 20-25, jan. 1999.

BUSH, K; JACOBY, G.A; MEDEIROS, A.A.A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. USA, vol. 39, n. 6, p. 1211-1233, jun 1995.

CHONMAITREE, T, HEIKKINEN, T. Viruses and acute otitis media. **The Pediatric Infectious Disease Journal**. Galveston/USA, vol. 10, n. 19,p. 1005-1007, oct. 2000.

CONRAD; D.A, JENSON; H.B. Management of acute bacterial rhinosinusitis. **Current Opinion in Pediatrics**. San Antonio/Texas, vol. 14, n. 1, p. 86-90, feb. 2002.

COOPER, R.J, HOFFMAN, J.R, BESSER, R.E, GONZALES, R, HICKNER, J.M, SANDE, M.A. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults. **Ann. Intern. Med.** Los Angeles/USA, vol. 134, n. 6, p. 509-517, mar. 2001.

COSTA, R.M.A; MENK, C.F.M. Biomonitoramento de mutagênese ambiental. **Biotecnologia: ciência e desenvolvimento**. São Paulo, vol. 23, n. 12, p. 3, jan/fev. 2000.

CUNNINGHAM, M.W, Pathogenesis of group A streptococcal infections. **Clinical Microbiology Reviews**. Oklahoma/USA, vol. 13,n. 3, p. 470-511, jul. 2000.

DAVID, McCormick; JAMES, Grady; ALEJANDRO, Diego; REUBEN, Matalon; KRYSTAL, Reva; JANAK, Patel; YIMEI, Han; TASNEE, Chonmaitree. Acute otitis media severity: association with cytokine gene polymorphisms and other risk factors. **Journal Pediatric Otorhinolaryngol**. Texas/USA, vol. 10,n. 1016, p. 21-26, mar. 2011.

EJZENBERG, Bernado. A conduta frente ao paciente com faringite aguda. **Jornal de Pediatria**. São Paulo, março 2005, p. 2.

ENGLUND, J.A. Antiviral therapy of influenza. **Pediatric Infectious Diseases**. ano 13, n. 2, p. 120-128, abr. 2002.

FERREIRA, Lêda Lucia M., CARVALHO, Eduardo S., BEREZIN, Eitan N., BRANDILEONE, Maria Cristina, Colonização e resistência antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* isolado em nasofaringe de crianças com rinofaringite aguda. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, maio/junho 2001, p. 3.

FERREIRA, João Batista; RAPOPORT, Priscila Bogar; SAKANO, Eulália; KÓS, Arthur Octávio De Ávila; PILTCHER, Octávio B.; PIGNATARI, Shirley Shizue Nagata;

PINHEIRO, Sebastião Diógenes; MOCELLIN, Marcos. 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. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. São Paulo, vol. 72, n. 1, p. 104-111, jan/fev. 2006.

HAMENT, J.M. KIMPEN, J.L. FLEER, A. WOLFS T.F. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, Utrecht/Holanda, vol. 3, n. 26, p.189-195, dez. 1999.

HEIKKINEN, T; THINT, M; CHONMAITREE, T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media.**The New England Journal of Medicine**. Galveston/USA, vol. 340, n. 4, p. 260-264, jan. 1999.

HERENDEEN, N.E, SZLAGY, P.G. **Infections of the upper respiratory tract**.16.ed. Philadelphia/USA: Nelson Textbook of Pediatrics, 1998.

HICKNER, J.M, BARTLETT, J.G, BESSER, R.E, GONZALES, R, HOFFMAN, J.R, SANDE, M.A. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. **Annals of Internal Medicine**. East Lansing/USA, vol. 6n. 134, p. 498-505, mar. 2001.

JACOBY, G.A. Mechanisms of resistance to quinolones.**Clinical Infectious Diseases**. Massachusetts/USA, vol. 41, n. 2, p. 120-126, jul. 2005.

JOHNSON, D.M, JACOBSON, S. EDNEY, P.C, HADFIELD, P, MUNDY, M.E, SCHUH, S. A comparison of nebulized budesonide, intramuscular dexamethasone, and placebo for moderately severe croup. **The New England Journal of Medicine**. Calgary/CA, agosto de 1998, p. 4.

KAATZ, G.W. Inhibition of bacterial efflux pumps: a new strategy to combat increasing antimicrobial agent resistance. **Expert Opinion on Emerging Drugs**. Detroit/USA, vol. 7, n. 2, p. 223-233, oct. 2002.

KORPPI, M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children. **APMIS**. Kuopio/FI, vol. 110, n. 8, p. 515-522, ago. 2002.

KRYSTAL, Revai, DHEERESH, Mamidi, TASNEE, CHONMAITREE. Association of nasopharyngeal bacterial colonization during upper respiratory tract infection and the development of acute otitis media. **Clinical Infectious Disease**. USA, vol. 4, n. 46, p. 34-37, fev. 2008.

LIEBERTHAL, A.S, CARROLL, A.E, CHONMAITREE, T, GANIATS, T.G, HOBERMAN, A, JACKSON, M.A, JOFFE, M.D, MILLER, D.T, ROSENFELD, R.M, SEVILLA, X.D, SCHWARTZ, R.H, THOMAS, P.A, TUNKEL, D.E. The diagnosis and management of acute otitis media. **Pediatrics**. California/USA, vol. 131, n. 3, p. 964-999, mar. 2013.

LINDER; J.A, CHAN; J.C, BATES; D.W. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. **Archives of Internal Medicine**. Boston/USA, vol. 166,n. 13, p. 1374-1379, jul. 2006.

LOMOVSKAYA, O; WARREN, M.S; LEE, A; GALAZZO, J; FRONKO, R; LEE, M; BLAIS, J; CHO, D; CHAMBERLAND, S; RENAU, T; LEGER, R; HECKER, S; WATKINS, W; HOSHINO, K; ISHIDA, H; LEE, V.J. Identification and characterization of inhibitors of multidrug resistance efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*: novel agents for combination therapy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. California/USA, vol. 45, n. 1, p. 105-116, jan. 2001.

MAKELA, M.J; PUHAKKA, T; RUUSKANEN, O; LEINONEN, M; SAIKKU, P; KIMPIMAKI, M; BLOMQVIST, S; HYYPIA, T; ARSTILA, P. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. **Journal of Clinical Microbiology**. Turku/FI, fevereiro de 1998, p. 10.

MAIER, Petra Kopf. **Atlas de Anatomia Humana**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MARIA, Beatriz Rotta Pereira, BERENICE, Dias Ramos. Otite média aguda e secretora. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, janeiro de 1998, p. 5.

MYERSON, D.N, DeFATTA, R.A, SATALOFF, R.T. Acute laryngitis superimpose edonchronic laryngitis. **Ear, nose, & throat Journal**. Philadelphia/USA, vol. 92, n. 2, p. 60-63, feb. 2013.

MILTON, SaierJr; PAULSEN, Ian T; SLIWINSKI, Marek; PAO, Stephanie S; SKURRAY, Ronald A; NIKAIDO, Hiroshi. Evolutionary origins of multidrug and drug-specific efflux pumps in bacteria. **The FASEB Journal**. California/USA, vol. 12, n. 3, p. 265-274, marc. 1998.

MONALTO, N.J, GUM, K.D, ASHLEY, J,V. Updated treatment for influenza A and B. **Am.Fam.Physician**. Virginia/USA, ano 62, vol. 20, n. 3, p. 2467-76, dez. 2000.

NASH, DR; HARMAN, J; WALD, ER; KELLEHER, KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. **Archives of pediatrics & adolescent medicine**. Pittsburg/USA, vol. 156, n. 11, p. 1114-1119, Nov. 2002.

NEVES, Patrícia R; MAMIZUKA, Elsa M.; LEVY, Carlos E.; LINCOPAN, Nilton. *Pseudomonasaeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. **J Bras Pastol Med lab**, São Paulo, vol. 47, n. 4, p. 409-420, ago. 2011.

NIKAIDO, H. Preventing drug access to targets: cell surface permeability barriers and active efflux in bacteria. **Cell Dev Biology**. Berkeley/USA, vol. 12, n. 3, p. 215-223, jun. 2001.

NOKSO-KOIVISTO, RATY, J, BLOMQVIST, R, KLEEMOLA, S, SYRJANEN, M, PITKARANTA, R, KILPI, T, HOVI, T. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. **Journal of Medical Virology**, Helsinki/Finlandia, vol. 72, n.4, p. 241-248, fev. 2004.

PAULSEN, I.T. Multidrug efflux pumps and resistance: regulation and evolution. **Current Opinion in Microbiology**. Rockville/USA, vol. 6, n. 5, p. 446-451, oct. 2003.

PELTOLA, V. HEIKKINEN, T. RUUSKANEN, O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses. **The pediatric infectious disease**. Turku/Finlândia, vol. 21, n. 1, p. 76-78, jan. 2002.

PELTOLA, VT; McCULLERS, JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. **The Pediatric Infectious Disease**. Memphis/USA, vol. 23, n. 1, p. 87-97, jan. 2004.

PELTOLA, V, WARIS, M, OSTERBACK, R, SUSI, P, RUUSKANEN, O, HYYPIA, T. Rhinovirus transmission within families with children: incidence of symptomatic and asymptomatic infections. **The Journal of Infectious**. Turku/Fi, vol. 197, n. 3, p. 382-389, feb. 2008.

PICHICHERO, Michael E, MACLINN, Samuel, ARONOVITZ, Gerson, FIDDES, Robert, BLUMER, Jeffrey, NELSON, Kathlen, DASHEFSKY, Barry. Tratamento de otite media aguda persistente e recorrente com o cefprozil. **A folha Médica**. Rio de Janeiro, vol. 116, n. 1, p. 49-56, jan/fev. 1998.

PIDDOCK, L.J. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**. Birmingham/UK, vol. 19, n. 2, p. 382-402, abr. 2006.

PITREZ, Paulo M.C; PITREZ, José L.B. Infecções agudas das vias aéreas superiores – diagnóstico e tratamento ambulatorial. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, maio/junho de 2003, p. 1.

POOLE, K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. Canadá, julho de 2005, p. 31.

RABELLO-GAY, M. N; SILVA, J; SILVA, S. **Avaliação do possível efeito genotóxico do gergilim (*Sesamum indicum* L.) através do Teste de**

**Micronúcleos, em medula óssea de ratos (*Rattus norvegicus*, linhagem Wistar).** Monografia. Universidade Estadual da Paraíba. Capina grande, 2003.

RAFEI, K. Influenza virus vaccines in children and their impact on the incidence of otitis media. **Pediatric Infectious Diseases**, Houston/USA, vol. 2, n.13, p. 129-133, abr. 2002.

REGINA, Carla Costa; OLIVI, Paulo; BOTTA, Clarice M.R; ESPINDOLA, Evaldo L.G. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. **Química Nova**. São Paulo, vol. 31, n. 7, p. 1820-1830, jan. 2008.

REVAI, Krystal; DOBBS, Laura; NAIR, Sangeeta, PATEL, Janak A; GRADY, James J; CHONMAITREE, Tasnee. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: The effect of age. **Offic. Jour. Amer. Acade. Pediatrics**. USA, vol. 119, n. 6, p. 1408-1412, jun. 2007.

ROSSI, Lia Mara; COSTA, Henrique Olavo de Olival. Infecções das vias aéreas superiores em crianças: agentes etiológicos e antibioticoterapia. **ACTA ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia**, São Paulo, vol. 28, n. 1, p. 14-18, jan. 2010.

ROZANA, Scalabrin, BUSS, Gisele, IAMAGUCHI, Kelly Cristina, CARDOSO, Celso Luiz, GARCIA, Lourdes B. Isolamento de *Streptococcus pyogenes* em indivíduos com faringoamigdalite e teste de susceptibilidade a antimicrobianos. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. Maringá/PR, vol. 69, n. 6, p. 814-818, Nov/dez. 2003.

RUOHOLA, A, HEIKKINEN, T, WARIS, M, PUHAKKA, T, RUUSKANEN, O. Intranasal fluticasone propionate does not prevent acute otitis media during viral upper respiratory infection in children. **Allergy and Clinical immunology**. Turku/Fi, vol. 106, n. 3, p. 467-471, set. 2000.

SANTOS, Ana Gabriela P., BEREZIN, Eitan. Comparação entre métodos clínicos e laboratoriais no diagnóstico das faringotonsilites estreptocócicas. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, outubro de 2005, p. 2.



SANTOS, Fabiane Dittrich; MONTOVANI, Jair; SOARES, Cleverson Teixeira; CARVALHO, Lídia Raquel. Expressão da p53 no tumor e no epitélio oral em pacientes com câncer de boca e faringe. **Arquivos Int. Otorrinolaringol.** São Paulo, vol. 15, n. 1, p. 41-47, jan/mar. 2011.

SEISUKE, Kimura; YASUE, Tahira; TOYOTAKA, Ishibashi; YOKO, Mori; TOSHIO, Mori; JUNJI, Hashimoto; KENGO, Sakaguchi. DNA repair in higher plants, photoreactivation is the major DNA repair pathway in non-proliferation cells while excision repair (nucleotide excision repair and base excision repair) is active in proliferating cells. **Nucleic Acids Research.** USA, vol. 32, n. 9, p. 2760-2767, mai. 2004.

SILVA, F. C; BARROS, M.A.B; VIANA, R.R; ROMÃO, N.F; OLIVEIRA, M.S; MENEGUETTI, D.U.O. Avaliação de mutagênese provocada por sulfato de ferro através do teste micronúcleo em células da medula óssea de camundongos. **Rev. Cient. Faculdade de Educação e Meio Ambiente.** Rondônia, vol.2, n.1, p. 13-21, Nov-abr. 2011.

STOLL, D. Inflammatory acute rhinosinusitis. **Presse Médicale,** Paris/France, vol. 40, n. 30, p. 33-40, dec. 2001.

STROUD, R.H, FRIEDMAN, N.R. An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: epiglottitis, croup, and tracheitis. **American Journal of Otolaryngology.** Denver/USA, julho/agosto de 2001, p. 3.

TANAKA, Ioshiebara; IWAMOTO, AirtonHirochi; PERSON, Osmar Clayton. Amigdalite aguda letal causada por *Streptococcus pyogenes*. **O mundo da Saúde.** São Paulo, vol. 33, n. 1, p. 114-117, out. 2009.

TAVERNER, D; BICKFORD; L, DRAPER; M. Nasal decongestants for the common cold. **Cochrane database of systematic reviews.** Adelaide/AU, vol. 24, n. 1, p. 40-46, jan. 2000.

VAN, Cauwenberge P. INGELS, K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. **ActaOto-laryngologica**, vol. 116, n. 2, p. 316-321, mar. 1996.

WALD, E.R. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment. **Clinical reviews in Allergy & Immunology**. Madison/USA, vol. 3, n. 30, p. 143-152, jun. 2006.

WEBBER, M.A; PIDDOCK, L.J. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. Birmingham/UK, janeiro de 2003, p. 3.

XAVIER, D. E. **Avaliação da expressão de sistemas de efluxo para a resistência antimicrobiana entre amostras clínicas de Pseudomonasaeruginosa**. Dissertação (Mestrado) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2008.