



Asma Brônquica

Tipos de Asma

Infecção Viral e Asma

As infecções do trato respiratório superior constituem-se nas infecções mais comuns dos seres humanos (1) e representam a causa mais freqüente de consulta médica aos clínicos.

As infecções virais têm sido implicadas como um importante fator tanto no desenvolvimento da asma como na indução de suas exacerbações (2). A associação entre infecção viral e episódios agudos de asma foi pela primeira vez mencionada durante as epidemias de gripe de 1957 e 1958 (3,4).

Crianças em idade pré-escolar apresentam 6 a 10 resfriados por ano, enquanto os adultos apresentam em média três episódios (5), presumivelmente devido ao desenvolvimento de imunidade contra os principais microorganismos associados às infecções. As infecções virais aumentam o absenteísmo ao trabalho e à escola, apresentando efeitos adversos em pacientes com doença broncopulmonar subjacente. Dados epidemiológicos dos EUA estimam em no mínimo 20 milhões as faltas ao trabalho e em 22 milhões o absenteísmo escolar a cada ano, em consequência de infecções virais respiratórias (6,7). Em 1998, ocorreram 84 milhões de consultas médicas por infecção aguda respiratória, sendo os clínicos responsáveis por 90% do atendimento (8).

As infecções virais respiratórias altas e a atopia interagem de forma bidimensional e dinâmica. As infecções virais influenciam o desenvolvimento de sensibilização alérgica, enquanto a atopia influencia as respostas das vias aéreas respiratórias baixas à infecção viral (9). Os pacientes com asma são mais susceptíveis a infecções virais respiratórias do que os não-asmáticos, apresentando uma resposta nitidamente mais forte (10). Estudos epidemiológicos prospectivos evidenciam que 80% das exacerbações de asma em crianças em idade escolar e 50% de todas as exacerbações em adultos estavam associadas a infecções virais do trato respiratório superior, sendo o rinovírus humano considerado como o principal vírus associado a exacerbações em asmáticos (11). Existem poucas dúvidas de que a maioria dos vírus (adenovírus, influenza, vírus sincicial respiratório, parainfluenza) infecta o trato respiratório baixo (12). Existem evidências muito claras de que isto ocorra também com os rinovírus. Pattemore (13) detectou vírus em secreções brônquicas em mais de 40% das exacerbações de asma em crianças e em mais de 20% das exacerbações em adultos. Esta mesma avaliação durante a fase assintomática de asmáticos e não-asmáticos não ultrapassou os 3% (14-16).

Alguns vírus, como o vírus sincicial respiratório (VSR), o parainfluenza, influenza, coronavírus e o rinovírus, parecem ter um papel mais importante que outros vírus na exacerbação da asma, podendo atuar também como alérgenos, estimulando a formação de anticorpos IgE vírus-específicos. Além disso, infecções virais podem potencializar a resposta subsequente à inalação alérgica. Existem fortes evidências que demonstram que a infecção pelo rinovírus aumenta a responsividade brônquica em alérgicos e em pacientes com asma. Estas mudanças na responsividade brônquica iniciam-se 2 a 3 dias após a exposição ao vírus e persistem por vários dias e às vezes por semanas após a infecção (17,18). Em 10-20% dos pacientes é possível obter o vírus em cultura de secreções 2 a 3 semanas após início da infecção (6). Arruda *et al.* (19) relataram um tempo médio

de infecção pelo rinovírus entre 9,5 e 11 dias. Em certas faixas etárias, como nos idosos, este tempo pode ser mais longo, alcançando 16 dias (20).

Estudos utilizando RT-PCR (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*) detectaram vírus em mais de 80% das crises de asma em crianças entre 9 e 11 anos, acompanhadas por um período de dois anos, estando o rinovírus associado a quase 60% das exacerbações (21). Em outro estudo, desta feita com adultos, também por 2 anos, Nicholson *et al.* (22) detectaram resfriados em 71% das exacerbações da doença e redução nos valores do pico de fluxo expiratório (PFE) em 27%. Nos casos em que o agente etiológico foi identificado, o rinovírus foi o responsável por 57% dos casos de agudização da asma, e destes, 23% apresentaram reduções no PFE ≥ 50 l/min (22).

Em crianças a infecção viral comumente causa sibilos. Mais de 70% dos episódios de sibilância no primeiro ano de vida estão relacionados a infecções virais respiratórias (23). Nas menores de 2 anos o agente causal mais comum é o vírus sincicial respiratório, um ARN paramixovírus, sendo também o maior agente causador das bronquiolites (80%). Muitas vezes torna-se difícil identificar se a criança apresenta uma crise aguda de exacerbação de asma ou bronquiolite.

O mecanismo pelo qual o VSR desencadeia a sibilância está associado a uma resposta de células T caracterizada principalmente pela produção de citocinas TH2, a mesma resposta observada durante os episódios de asma. Ambas são caracterizadas pelo recrutamento de células T e eosinófilos bem como pela liberação de mediadores solúveis como a histamina, as cininas e os leucotrienos. Entre as crianças com bronquiolite, a sibilância mais severa e freqüente correlaciona-se com os elevados níveis de anticorpos IgE contra o VSR e o vírus parainfluenza nas secreções respiratórias, sugerindo que os anticorpos induzidos pelos vírus aumentam a liberação de mediadores inflamatórios, importantes na responsividade brônquica. O VSR pode favorecer ainda o broncoespasmo através de vias neurais que medeiam a responsividade das vias aéreas.

Aproximadamente uma em cada cinco crianças sibilam em decorrência da infecção pelo VSR, porém somente 15% destas que sibilam desenvolverão asma persistente. O porquê ainda não está bem estabelecido, embora existam hipóteses. Acredita-se que a bronquiolite inflamatória pós-infecção tenha forte potencial de injúria ao nível das vias aéreas, determinando o seu remodelamento. Estas alterações permanentes influenciariam o crescimento "pulmonar", causando sibilância persistente. Outra possibilidade propõe que a infecção pelo VSR, em indivíduos geneticamente propensos a atopia, possa influenciar o desenvolvimento do sistema imune, tornando o paciente mais alérgico. Embora o VSR acometa principalmente às crianças menores de 2 anos, deve ser salientado que infecções por este vírus podem configurar sério problema em pacientes idosos.

Acima de 2 anos à idade adulta, as infecções virais são causadas principalmente pelos rinovírus e coronavírus (no hemisfério Norte é mais prevalente no inverno), ocorrendo forte associação entre rinovírus e asma (21,24). O Brasil não dispõe de dados epidemiológicos regulares para estabelecer padrões sazonais desses vírus.

A família dos picornavirídeos é a fonte mais comum de infecções virais no mundo (25). Recebem este nome devido ao seu ínfimo tamanho (aproximadamente 30 nm). São vírus RNA, ubíquos e incluem além dos rinovírus humanos, os enterovírus, cardiovírus e os aphtovírus (26). O rinovírus é um vírus sem envelope, com forma icosaédrica (poliedro com 20 lados) com diâmetro ~ 25 nm. É o responsável por cerca de 60% dos resfriados comuns. Existem mais de 100 sorotipos diferentes, os quais apresentam pequenas diferenças na seqüência genética e estrutura antigênica. O rinovírus infecta pacientes de qualquer idade, em qualquer época do ano, sendo mais prevalente, entretanto, no inverno. Adenovírus, enterovírus e coronavírus são detectados como menos freqüência.

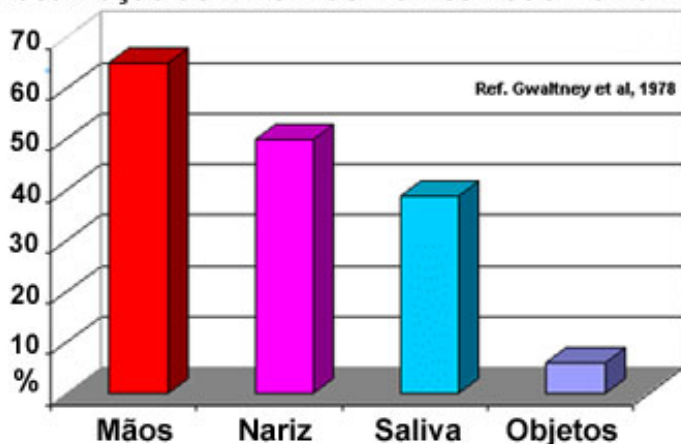
O coronavírus causa sintomas semelhantes ao rinovírus, sendo responsável por aproximadamente 15-20% dos resfriados comuns, determinando mais infecções do trato respiratório inferior do que superior, estando associado frequentemente a exacerbações da asma. Existem dois grupos antigênicos principais de coronavírus, conhecidos como 229E e OC43.

Os vírus influenza dividem-se em dois grupos: A e B, sendo o tipo A subdividido em dois grupos antigênicos de acordo com as glicoproteínas de sua superfície externa que contenham atividade de hemaglutinina (H) ou neuraminidase (N). Uma das características mais importantes dos vírus influenza é a frequência com a qual mudam sua antigenicidade (variação antigênica). São responsáveis por sintomas mais prolongados e severos e apresentam maior mortalidade quando comparada a dos vírus do resfriado comum, pois podem determinar um espectro de doença que vai desde uma simples gripe, ao agravamento da asma até uma pneumonia fatal. A variação antigênica é muito frequente com o vírus A, quase que anual, ocorrendo menos vezes com o vírus tipo B. O fenômeno da variação antigênica ajuda a explicar por que a influenza continua a ser a maior doença epidêmica a acometer o homem. O vírus influenza como causador da exacerbação da asma é o menos frequente, ocorrendo somente durante a epidemia anual.

Mycoplasma e Chlamydia pneumoniae estão também entre os agentes isolados tanto nos resfriados como nas exacerbações da asma, embora a relativa proporção varie consideravelmente entre os estudos.

Nos últimos anos, novos vírus respiratórios foram identificados como agentes potenciais desencadeantes das exacerbações da asma. O metapneumovírus humano (hMPV) foi detectado em mais de 7% de adultos hospitalizados por agudização da asma (27). O hMPV, um paramixovírus, foi recentemente descoberto e classificado como do gênero Metapneumovirus, da subfamília Pneumovirinae. Seu perfil epidemiológico e suas manifestações clínicas são semelhantes às do VSR, tendo sido detectado em 16% de crianças hospitalizadas por bronquiolite (28). Outro vírus, identificado em 1997, é o vírus DNA Torqueteno (TTV), classificado em um novo gênero, Anellovirus. Estudo recente acusou sua presença em secreção nasal de crianças com asma de leve a moderada, havendo correlação entre o TTV nasal e a resistência das vias aéreas (29).

Localização do Rinovirus no Resfriado Comum



Os vírus respiratórios são não-móveis, porém podem ser transmitidos via partículas aéreas que são produzidas quando a pessoa infectada espirra, assoa ou tosse. A infecção ocorre quando estas partículas são inaladas por outra pessoa e depositam-se nas mucosas nasal, faringiana ou do trato respiratório baixo. Partículas menores de 5-10 μm de diâmetro depositam-se preferencialmente no trato respiratório baixo, enquanto partículas $\geq 10\text{-}20$ μm de diâmetro depositam-se na traquéia ou no trato respiratório superior. O contágio viral pode ocorrer por contato pessoa a pessoa através do toque interpessoal das superfícies das mãos que tiveram contato com secreções nasais infectadas,

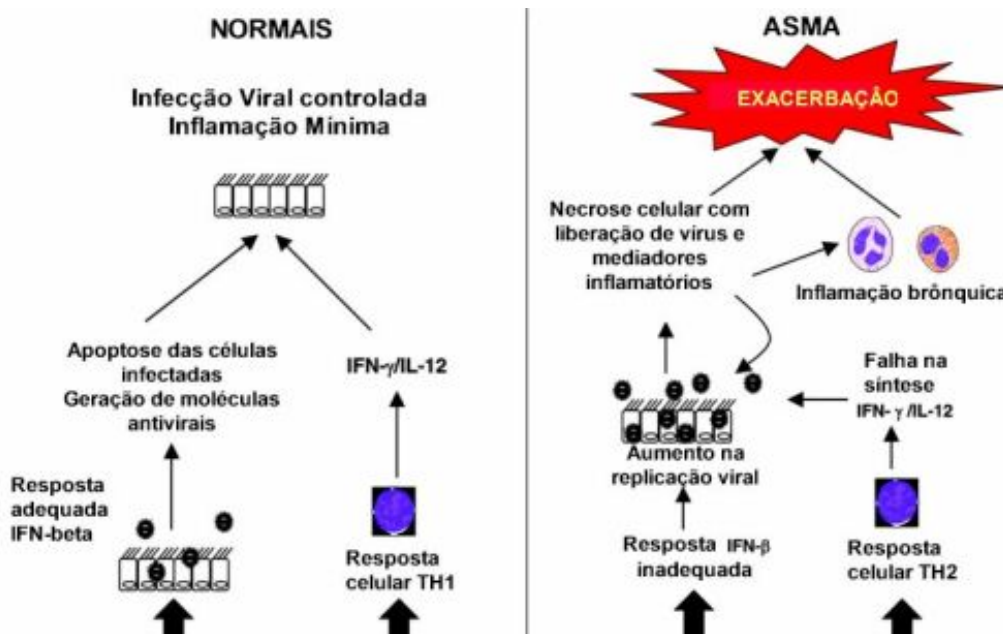
sendo que a maioria dos vírus respiratórios permanece viável nas superfícies por várias horas, incluindo objetos (**Figura 1**). Os sintomas ocorrem 16 horas após a inoculação, com um pico 24 a 48 horas.

O epitélio brônquico não atua simplesmente como uma barreira física, apresentando importante papel regulador. As células epiteliais contribuem para a resposta imune que se segue à infecção viral. A extensão do dano epitelial observado no epitélio varia de acordo com o tipo do vírus. O influenza causa tipicamente uma extensa necrose, enquanto o RV causa apenas pequeno dano. A destruição das células epiteliais resulta em

aumento da permeabilidade, o que favorece a penetração de agentes irritantes e alérgenos, além de expor uma extensa rede de fibras nervosas aferentes. Estes fatores contribuem para um aumento na hiper-responsividade brônquica. Acredita-se que as células epiteliais possam agir como células apresentadoras de antígenos (APCs), principalmente durante infecções virais respiratórias secundárias. Além disso, as células epiteliais expressam o complexo maior de histocompatibilidade classe I e moléculas co-estimulatórias B-7-1 e B-7-2, sendo esta expressão *upregulated in vitro* pelo RV16.

Uma orquestração eficiente da resposta imune pelas citocinas é essencial para a erradicação dos vírus. Modificações na expressão de citocinas das vias aéreas pode contribuir para uma aumento na gravidade da infecção viral na asma. Quando os vírus penetram nas células epiteliais, eles iniciam uma série de alterações, tornando mais intensa a responsividade brônquica. Estudos *in vitro* evidenciaram que as células epiteliais quando infectadas pelo rinovírus são induzidas a produzir citocinas como a IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-11, MIP-1 α e GM-CSF (30-32). Pesquisas mais recentes demonstraram que as células do epitélio brônquico, quando infectadas pelo rinovírus são induzidas também a produzir citocinas quimiotáticas como a eotaxina e RANTES que desempenham função de recrutamento e ativação dos eosinófilos nas vias aéreas. RANTES é quimiotático para eosinófilos, linfócitos T, monócitos e basófilos (33,34). A eotaxina é seletiva para os eosinófilos, não tendo ação sobre os linfócitos, monócitos ou neutrófilos (35,36). Os neutrófilos são precocemente recrutados na infecção viral em resposta à produção de IL-8 pelas células epiteliais e neutrófilos ativados, sendo sua presença proeminente na asma severa. Estudos com escarro induzido em pacientes com asma e voluntários não-asmáticos, demonstram um aumento significativo de neutrófilos no quarto dia de um resfriado comum, correlacionando-se com a IL-8 do escarro. O ENAP-78 (*epithelial neutrophil-activating peptide-78*) que induz a migração de neutrófilos encontra-se com concentrações elevadas em amostras de secreção nasal de pacientes infectados com RV (37). A expressão ICAM-1 está aumentada nas células do epitélio brônquico em pacientes com asma (*via* mecanismo que envolve o NF- κ B), quando comparada a normais e a pacientes com bronquite crônica (38). Este aumento na expressão ICAM-1 parece ampliar a susceptibilidade destas células à infecção pelo rinovírus (39). Outrossim, infecções virais, incluindo o parainfluenza, aumentam a expressão endotelial do VCAM-1, que interage com a β_1 integrina VLA-4, importante molécula de adesão na migração de linfócitos e eosinófilos.

Dados atuais têm demonstrado que a infecção pelo RV pode estimular a produção pelo epitélio de fatores angiogênicos e fibroproliferativos, como o VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e FGF-2 (*fibroblast growth factor*) (40), que contribuem para mudanças estruturais brônquicas relacionadas ao remodelamento da asma.



Nas células epiteliais normais, a infecção viral induz a produção de IFN- β , que induz a apoptose das células infectadas pelos vírus e limita sua replicação. Segue-se uma resposta imune adaptativa pelas células TH1, caracterizada pela produção de IFN- γ e IL-12, conduzindo a uma forte resposta antiviral, rápido *clearance* do vírus com mínima inflamação. Em pacientes com asma, tanto a resposta inata como



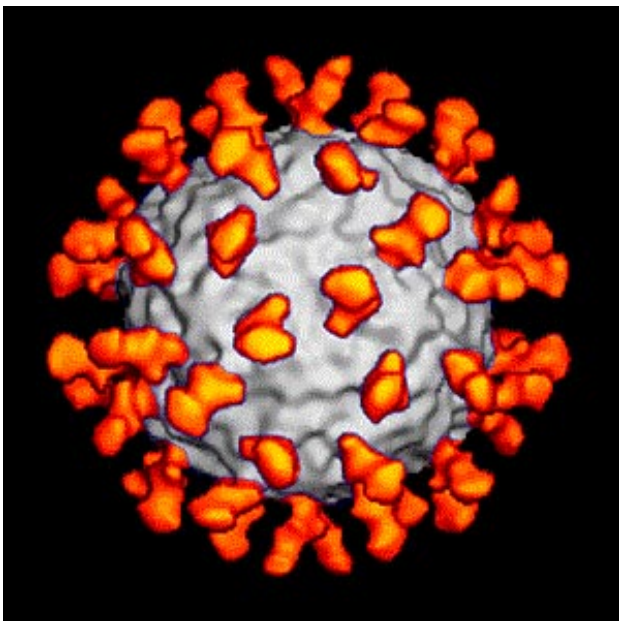
a adaptativa podem estar comprometidas, determinando necrose

epitelial e liberação de mediadores inflamatórios e do vírus propriamente dito. O aumento da carga viral e de mediadores inflamatórios liberados pela necrose das células do epitélio resultam em inflamação brônquica e consequente exacerbação da asma (**Figura 2**).

O IFN- β é a citocina responsável por iniciar a apoptose e o *clearance* viral pelas células epiteliais bem como por ativar vias protetoras antivirais. A produção do IFN- γ está também reduzida no epitélio de pacientes com asma e nos monócitos/macrófagos com infecção viral, sugerindo que uma deficiência genérica ocorra na produção de IFN, determinando maior susceptibilidade das vias aéreas às infecções virais do resfriado comum.

Publicação de Wark *et al.* (41), da Universidade de Southampton, introduziu uma nova explicação para a maior susceptibilidade dos pacientes com asma para a infecção pelo rinovírus. Estudaram a replicação do RV16 e como as células epiteliais respondem à infecção. A avaliação das respostas imunes inatas precoces, através de cultura, revelou profundo comprometimento na expressão do mRNA interferon- β vírus-induzida. Os resultados evidenciaram que os pacientes com asma têm expressão RNA viral no sobrenadante 50 vezes maior quando comparado a voluntários sem asma, os quais estavam quase que completamente protegidos da infecção brônquica. Esta constatação é decorrente de uma falha na síntese de IFN- β pelas células epiteliais brônquicas de asmáticos, > 2,5 vezes menos IFN- β do que as de voluntários normais. Em células epiteliais infectadas de pacientes com asma, o IFN- β exógeno induziu a apoptose, um dos mecanismos de defesa contra a infecção viral, e reduziu a replicação viral, demonstrando um *link* causal entre deficiência de IFN- β , apoptose inadequada e aumento na replicação viral.

Também tem sido proposto que a infecção pela *Chlamydia pneumoniae* pode inibir a apoptose das células epiteliais e desta forma elevando o potencial de sobrevivência dos patógenos nas células infectadas (42). Embora este artigo esteja direcionado para a infecção viral, aumento das evidências sugerem um papel das bactérias atípicas (*C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*) tanto no estado crônico-estável da doença, como nas suas exacerbações (43).



A grande maioria dos sorotipos do rinovírus (~ 91) utiliza a ICAM-1 como sítio de fixação nas células susceptíveis, para iniciar a infecção. Uma minoria de sorotipos (1A, 1B, 2) se fixa sobre o receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R). A ICAM-1 é considerada na atualidade o maior receptor humano para o rinovírus (**Figura 3**). A *upregulation* da ICAM-1 tem sido detectada após infecção experimental com rinovírus. A ligação do vírus a ICAM-1 em diferentes tipos de células determina a ativação de vários tipos de citocinas e, além disso, a maior expressão da própria ICAM-1 em células adjacentes, o que favorece a adesão e disseminação do vírus. Com a maior expressão da ICAM-1, ocorre aumento da atração, migração e adesão de eosinófilos e neutrófilos, intensificando a inflamação com exacerbação da hiper-responsividade brônquica.

A necrose e anormalidades funcionais ciliares do epitélio proporcionam maior facilidade na penetração de alérgenos e/ou irritantes, determinando sensibilização alérgica, expondo também fibras nervosas. A exposição de fibras colinérgicas causa

broncoconstrição resultante de uma disfunção dos receptores muscarínicos M2 (44,45) e aumento da atividade eferente vagal e liberação de taquicininas (SP e NKA). Os neuropeptídeos SP e NKA podem também contribuir para a obstrução brônquica através do aumento da síntese de leucotrienos, ativação de mediadores do mastócito e aumento da secreção de muco. A bradicinina, um polipeptídeo com nove aminoácidos, é gerado a partir de precursores plasmáticos como parte do processo inflamatório, sendo encontrado nas secreções nasais de indivíduos infectados com o RV.

Alguns vírus podem determinar dano mediado via complemento (C). Componentes do complemento ligam-se às células epiteliais tanto *in vitro* como *in vivo*, durante a infecção pelo VSR. C3a e C5a encontram-se aumentados em humanos voluntários infectados pelo vírus Influenza A.

Disfunção de receptores β_2 -adrenérgicos pode também ocorrer por mediação viral (46). Alterações do tono muscular podem estar relacionadas à perda de substâncias protetoras expressas ou produzidas pelo epitélio infectado, como o fator relaxante derivado do epitélio (EpDIF) e a endopeptidase neutra (NEP), uma enzima que degrada neuropeptídeos (47).

A infecção viral desencadeia resposta imune celular. Monócitos e macrófagos exibem uma intensa resposta antiviral, com produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, interferons e TNF- α) e eicosanóides (48,49). Os linfócitos T aumentam em número nas mucosas nasal e brônquica, coincidindo com linfopenia periférica, são ativados e produzem, em circunstâncias normais, o interferon- γ que é a principal citocina secretada pelos linfócitos em resposta às infecções virais (50). Recentemente foi demonstrado que os linfócitos T CD8⁺ em ambiente alérgico respondem à infecção viral produzindo IL-5 que por sua vez atrai os eosinófilos, ativando-os. Basófilos e mastócitos ativados produzem mediadores que incrementam também o recrutamento de eosinófilos nas vias aéreas, intensificando-se os efeitos de citotoxicidade e inflamação.

Na presença de infecção viral por rinovírus, as células do epitélio nasal são as primeiras a serem afetadas. Secreção nasal de crianças com asma induzida por vírus evidenciou níveis aumentados de mieloperoxidase do neutrófilo, MBP, IL-8, RANTES e MIP α (51,52), citocinas que são quimiotáticas para linfócitos e eosinófilos. A replicação dos rinovírus em nível brônquico está relacionada a um aumento de citocinas que persiste por 6 dias.

Infecções virais nasais circunscritas e da faringe podem também causar efeitos no trato respiratório baixo em alguns casos (9). Em resfriados induzidos experimentalmente por rinovírus, tanto em atópicos como em não-atópicos, ocorreu aumento do número de linfócitos CD3⁺, CD4⁺ e CD8⁺ na mucosa brônquica assim como de eosinófilos que podem estar relacionados à hiper-responsividade brônquica. Em asmáticos o infiltrado eosinofílico encontrava-se ainda aumentado após 6 a 8 dias (53). Dados mais recentes afirmam que em pacientes com asma atópicos o afluxo de eosinófilos nas vias aéreas persiste por semanas mesmo após resolução clínica dos sintomas (53). A reparação do epitélio respiratório é um processo relativamente rápido, porém a resolução completa pode demorar mais de 1 mês (54).

Interações entre infecções virais do trato respiratório e sensibilização alérgica são descritas há longa data na asma. Em alguns modelos de experimentação, animais foram primeiro expostos a alérgenos durante a fase aguda da infecção e posteriormente a provocação alergênica, quando se observou um aumento da sensibilização, com elevados níveis de IgE alérgeno-específica. Nestes experimentos, a sensibilização alérgica foi exacerbada pelo aumento da captação de alérgenos através da mucosa brônquica inflamada. De fato, tanto em porquinhos-da-índia como em ratos, a exposição a ovoalbumina sob aerossol causou aumento dos níveis séricos de ovoalbumina se administrada durante a infecção aguda. Schwarze *et al.* (55) relataram em modelo animal de infecção por VSR que a infecção resultava em hiper-responsividade das vias aéreas e aumento da sensibilização brônquica ao alérgeno. Neste modelo, a exposição ao alérgeno era efetuada somente após 10 dias

da resolução da infecção aguda pelo VSR. Isto resultou em respostas mais acentuadas ao alérgeno e como consequência, inflamação por eosinófilos e neutrófilos com aumento da responsividade brônquica à metacolina inalada.

Estudos utilizando tecidos isolados de coelhos e cultura de células musculares lisas de vias aéreas de humanos sugerem que a exposição ao RV16 pode ter um efeito direto nas células musculares lisas, resultando em aumento da contratilidade desencadeada pela acetilcolina, com reduzido relaxamento pelo isoproterenol. Este efeito é dependente da ICAM-1 e parece envolver um mecanismo de sinalização autócrino incluindo a *upregulation* da produção de IL-5 e IL-1 β , pelas próprias células musculares das vias aéreas (56). Se o RV alcança as células musculares em quantidade suficiente para produzir um efeito significativo, por este mecanismo *in vivo*, ainda não o sabemos. Os efeitos de outros vírus respiratórios sobre a musculatura das vias aéreas requerem pesquisas adicionais.

Vários estudos têm demonstrado aumento da hiper-responsividade brônquica (HRB) após infecções respiratórias. Infecções experimentais em humanos com RV aumentam a HRB a estímulos não-específicos por mais de 4 semanas após a infecção em pacientes alérgicos (57). Mais recentemente, um estudo coorte em crianças com asma pós-viral foi prospectivamente acompanhado e a HRB periodicamente avaliada após o resfriado. A maioria das infecções documentadas era decorrente do RV (82%). A duração da HRB pos-viral é atualmente longa, ~ 7 semanas, quando subseqüentes resfriados não ocorrem. Entretanto, quando de infecções recorrentes a HRB se prolonga por meses. Indivíduos atópicos habitualmente têm um aumento no número de resfriados e em consequência, prolongados períodos de maior HRB (58).

Tratamento

Os corticóides são efetivos *in vitro* contra os vírus (59); todavia, eles se mostram pouco eficientes em modelos de infecção humana experimental (60) e o seu uso sistêmico é controverso. Vários estudos indicam que a inflamação neutrofílica responde mal ao tratamento com corticóides (61-63). Existem relatos de que a infecção pelo rinovírus possa reduzir a translocação nuclear do receptor de corticóide e a sua função (64).

Existem evidências de que os broncodilatadores de longa duração inibem a infiltração neutrofílica da asma e aquela decorrente da exacerbação viral. Recentemente demonstrou-se a ação dos broncodilatadores de longa duração de ação neste tipo de inflamação, provavelmente mediado via inibição da IL-8 (65) ou de outras citocinas. O formoterol inibe a produção de IL-8, reduz o número de neutrófilos do escarro, a liberação de oxidantes pelos neutrófilos humanos (66) e inibe a adesão de neutrófilos em vênulas pós-capilar de vias aéreas de ratos (67), atenuando desta forma a inflamação neutrofílica. Os LABA reduzem o número de neutrófilos na mucosa brônquica e no lavado broncoalveolar (BAL), enquanto os corticóides são ineficazes. A vantagem das associações entre LABAs e corticóides por inalação implica em uma efetiva ação broncodilatadora dos LABAs na exacerbação viral da asma, associada a ação antiinflamatória sobre os neutrófilos, enquanto que os corticóides atuam sobre a inflamação eosinofílica subjacente.

Existem evidências de que os antagonistas de receptor de leucotrienos possam ser efetivos na asma induzida por vírus. Bisgaard *et al.* (68) utilizaram o montelucaste na prevenção em crianças com idades entre 2 - 5 anos, em 1 ano de tratamento, em estudo multicêntrico, duplo-cego. Crianças que receberam o montelucaste apresentaram uma redução de 32% nas exacerbações da doença, usaram menos corticóide e permaneceram mais tempo sem contrair a infecção viral.

Quanto ao tratamento antiviral propriamente dito, somente o vírus da influenza é passível de tratamento preventivo, através de vacina que é considerada eficaz. A eficácia da vacina varia a cada ano e não se aplica à

cepas panendêmicas. Vacinas para outros vírus estão em fase de desenvolvimento, sem sucesso, e a possibilidade de profilaxia por imunização ainda está distante, pois a infecção não confere imunidade. O RV apresenta mais de 100 sorotipos, o que torna impossível o desenvolvimento de vacina.

Várias substâncias com ação antiviral têm sido avaliadas contra o RV, com resultados pouco animadores. Dentre elas, o ácido ascórbico, o zinco, fragmentos do receptor VLDL, derivados solúveis do ICAM, pleconaril, IFN- α 2, IFN- β , bafilomicina A1, macrolídeos, inibidores do NF- κ B (69).

A vitamina C em doses elevadas (1g/dia) não apresenta efeito na prevenção ou no tratamento das infecções pelo RV, o mesmo ocorrendo com o zinco e a equinácea. O tratamento local com IFN- α foi abandonado devido aos efeitos colaterais nasais. O IFN- β por inalação encontra-se em fase de avaliação para a prevenção de severas exacerbações por vírus na asma. Antibióticos macrolídios (eritromicina e claritromicina) e a bafilomicina A1, que inibem a expressão epitelial da ICAM-1, ainda estão em fase de experimentação (70). Outras drogas sob investigação são o plecoranil, um inibidor específico do rinovírus com efeito também sobre o coxsackie vírus, atua prevenindo o encapsulamento dos picornavírus; o rupintrivir que inibe a protease 3C do RV e o ICAM-1 solúvel — tremacarba/BIRR (70).

Informações Médicas

[Home](#)

[Início << Índice Tipos de Asma](#)
[Anterior << Asma Ocupacional](#)

[Próximo >> Asma Pré-menstrual](#)

Bibliografia:

1. Rabinowitz HK. Upper respiratory tract infections. *Prim Care* 1990; 17:793.
2. Johnston SL. Viral infections in children with existing asthma. In: *From Genetics to Quality of Life*. Seattle. Hogrefe & Huber Publishers, 1996.
3. Podosin RL, Felton WL. The clinical picture of a Far-East influenza occurring at the 4th National Boy Scout Jamboree. *N.Engl J Med* 1958; 238:778.
4. Rebhan AW. An outbreak of Asian influenza in a girls'camp. *Can Med Assoc J* 1997; 77:797.
5. Noah T, Henderson F, Wortman I et al. Nasal cytokine production in viral upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis* 1995; 171:584.
6. Turner RB. The common cold. *Pediatr Ann* 1998; 27:790.
7. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from National Health Interview Survey, 1996. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 10 1999; n° 200.
8. Gonzales R, Malone D, Maselli J et al. Excessive antibiotic use for respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33:757.
9. Openshaw PJ, Lemanske, RF. Respiratory viruses and asthma: can the effects be prevented? *Eur Respir J* 1998; 12:suppl.27:35s.
10. Bardin PG, Fraenkel D, Sanderson G et al. Increased sensitivity to the consequences of rhinoviral infection in atopic subjects. *Chest* 1995; 107(Suppl.3):157S.
11. Micillo E, Marcatili P, Palmieri S, Mazzarella G. Viruses and asthmatic syndromes. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:88.
12. Johnston SL. Natural and experimental infection of lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:46.
13. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:325.
14. Horn MEC, Brain EA, Gregg I, Inglis JM, Yealland SJ, Taylor P. Respiratory viral infection and wheezy bronchitis in childhood. *Thorax* 1979; 34:23.

15. Hudgel DW, Langston LJ, Selner JC, McIntosh K. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:393.
16. Jennings LC, Barns G, Dawson KP. The association of viruses with acute asthma. *NZ Med J* 1987; 100:488.
17. Cheung D, Dick EC, Timmers MC, de Klerk EPA, Spaan WJM, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1490.
18. Lemanske RF, Dick EC, Swenson CA, Vrtis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83:1.
19. Arruda E, Pitkäranta A, Witek TJ et al. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2864.
20. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V et al. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections for elderly people living in the community: prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313:1119.
21. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Sympington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310:1225.
22. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307:982.
23. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Breast feeding and lower respiratory tract illness in the first year of life. *Br Med J* 1989; 299:946.
24. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, Platts-Mills TAE, Heymann RW. Risk factors in acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Peds* 1993; 92:535.
25. Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for practitioner. *Arch Fam Med* 2000; 9:913.
26. Temte JL. A family physician's perspective on picornavirus infections in primary care. *Arch Fam Med* 2000; 9:921.
27. Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, et al. Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 2005; 192:1149.
28. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30:267.
29. Pifferi M, Maggi F, Andreoli E, et al. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis* 2005; 192:1141.
30. Proud D, Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP. Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1994; 169:1007.
31. Zhu Z, Tang W, Gwaltney JM Jr, Wu Y, Elias JA. Rhinovirus stimulation of interleukin-8 in vivo and in vitro: role of NF- κ B. *Am J Physiol* 1997; 273:L814.
32. Zhu Z, Tang W, Ray A, Wu Y, Einarsson O, Landry ML, Gwaltney JM Jr, Elias JA. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro. Evidence for nuclear factor κ B-dependent transcriptional activation. *J Clin Invest* 1996; 97:421.
33. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA. RANTES and macrophage inflammatory protein 1 α induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 1992; 176:1489.
34. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990; 347:669.
35. Garcia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nature Med* 1996; 2:449.
36. Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, Smith H, Shi X, Gonzalo JA, Newman W, Guterrez-Ramos JC, Mackay CR. Cloning of human eosinophil chemoattractant, eotaxin. *J Clin Invest* 1996; 97:604.

37. Donninger H, Glashoff R, Haitchi HM, et al. Rhinovirus induction of the CXC chemokine epithelial-neutrophil activating peptide-78 in bronchial epithelium. *J Infect Dis* 2003; 187:1809.
38. Vignola AM, Campbell AM, Chanez P, Bousquet J, Paul-Lacoste P, Michel FB, Godard P. HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:689.
39. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D. Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. *J Clin Invest* 1995; 96:549.
40. Psarras S. Rhinovirus infection stimulates production of fibroblast growth factor-2 by airway epithelial and stromal cells. *Allergy* 2002; 57:suppl. 73. 296.
41. Wark PAB, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V, Holgate ST, Davies DE. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201:937.
42. Bryne GI, Ojcius DM. Clamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:802.
43. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1078.
44. Fryer A, Yarkony K, Jacoby D. The effect of leukocyte depletion on pulmonary M2 muscarinic receptor function in parainfluenza virus infected guinea pigs. *Br J Pharmacol* 1994; 112:588.
45. Fryer A, Jacoby D. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1991; 102:267.
46. Buckner CK, Clayton DE, Ain-Shoka AA et al. Parainfluenza 3 infection blocks the ability of a beta-adrenergic receptor agonist to inhibit antigen-induced contraction of guinea pig isolated-induced airway smooth muscle. *J Clin Invest* 1981; 67:376.
47. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:S33.
48. Hegele RG, Hayashi S, Hogg JC, Pare PD. Mechanisms of airway narrowing and hyperresponsiveness in viral respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1659.
49. Peschke T, Bender A, Naim M, Gemsa D. Role of macrophage cytokines in influenza A virus infections. *Immunobiology* 1993; 189:340.
50. Noah T, Henderson F, Wortman I et al. Nasal cytokine production in viral upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis* 1995; 171:584.
51. Seminario MC, Squillace D, Bardin PG, Fraenkel DJ, Gleich GJ, Johnston SL. Increased levels of eosinophil major basic protein in nasal secretions in rhinovirus infection. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:259.
52. Teran LM, Johnston SL, Shute JK, Church MK, Holgate ST. Increased levels of interleukin-8 in the nasal aspirates of children with virus-associated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:272.
53. Franekel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammatory response during rhinovirus colds in normal and asthmatics subjects. *Am J Respir Crit Med* 1995; 151:879.
54. Camner P, Jarstrand C, Philipson K. Tracheobronchial clearance in patients with influenza. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:131 .
55. Schwarze J, Hamelmann E, Bradley KL, Takeda K, Gelfand EW. Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. *J Clin Invest* 1997; 100: 226.
56. Grunstein MM, Hakonarson H, Maskeri N, Chuang S. Autocrine cytokine signaling mediates effects of rhinovirus on airway responsiveness. *Am J Physiol* 2000; 278:L1146.
57. Gern JE, Calhoun W, Swenson C, Shen G, Busse WW. Rhinovirus infection preferentially increases lower airway responsiveness in allergic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1872.
58. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, Manoussakis E, Manousakas T, Saxoni-Papageorgiou P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness

in children with asthma: effect os atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:299.

59. Papi A, Papadopoulos NG, Degitz K, Holgate ST, Johnston SL. Corticosteroids inhibit rhinovirus-induced intercellular adhesion molecule-1 up-regulation and promoter activation on respiratory eithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:318.

60. Grunberg K, Sharon RF, Sont JK, at al. Rhinovirus-induced airway inflammation in asthma: effect of treatment with inhaled corticosteroids before and during experimental infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1816.

61. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001; 119:1329.

62. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875.

63. Mann BS, Chung KF. Blood neutrophil activation markers in severe asthma: lack of inhibition by prednisolone therapy. *Respir Res* 2006; 7:59.

64. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.

65. Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IA, Barnes PJ. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128:1936.

66. Anderson P, Lotvall J, Linden A. Relaxation kinetis of formoterol and salmeterol in the guinea pig trachea in vitro. *Lung* 1996; 174:159.

67. Bowden JJ, Sulakvelidze I, McDonald DM. Inhibition of neutrophil and eosinophil adhesion to venules of rat trachea by B2-adrenergic agonist formoterol. *J Appl Physiol* 1994; 77:397.

68. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2-to-5 year old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:315.

69. Bossios A, Papadopoulos NG. Viruases and asthma exacerbations. *Breathe* 2006; 3:51.

70. Suzuki T, Yanaya M, Sekizawa K, et al. Erytromycin inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1113.

Informações Médicas Home

Design by Walter
Serralheiro

[Início << Índice Tipos de Asma](#)
[Anterior << Asma Ocupacional](#)

[Próximo >> Asma Pré-mestruai](#)