



Asma

TIPOS DE ASMA

INFECÇÃO VIRAL RESPIRATÓRIA E ASMA

As infecções do trato respiratório superior constituem-se nas infecções mais comuns dos seres humanos¹ e representam a causa mais frequente 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 a pandemia de gripe de 1957.^{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 microrganismos 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 2001 Fendrick et al. estimaram em US\$ 40 bilhões por ano o impacto econômico total da infecção viral do trato respiratório alto, não relacionado à gripe nos Estados Unidos por ano.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 que 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, coxsackievírus) infecta o trato respiratório baixo.¹² Existem evidências muito claras de que isto ocorra também com os rinovírus. Pattemore et al.¹³ detectaram 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 em asmáticos e não asmáticos não ultrapassou os 3%.¹⁴⁻¹⁶

Alguns vírus, como o vírus sincicial respiratório (VSR), o parainfluenza (PIV), influenza, coronavírus e o rinovírus (RV), 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 RV aumenta a responsividade brônquica em alérgicos e naqueles com asma. Estas mudanças na responsividade brônquica se iniciam 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 o início da infecção.⁶ Arruda et al.¹⁹ relataram um tempo médio de infecção pelo RV 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 (família *Picornaviridae* – genoma RNA) associado à quase 60% das exacerbações.²¹ Em outro estudo, desta feita com adultos, também por 2 anos, Nicholson et al.²² detectaram sintomas de '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 RV foi o responsável por 57% dos casos de agudização da asma, e destes, 23% apresentaram reduções no

PFE \geq 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 ubíquo vírus sincicial respiratório (família *Paramyxoviridae* – genoma RNA), sendo também o maior agente causador das bronquiolites (80%) (**Figura 1**). Os vírus circulantes foram classificados em dois grupos antigênicos (A e B), sendo que o VSR-A está associado à maior morbidade.²⁴ Muitas vezes torna-se difícil identificar se a criança apresenta uma crise aguda de exacerbação de asma ou bronquiolite. O VSR é extremamente contagioso e a transmissão ocorre por contato direto com secreções contaminadas ou fômites (objetos contaminados por vírus).



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 frequente 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 broncospasmo através de vias neurais que medeiam a responsividade das vias aéreas.

Avaliações apontam que a doença por VSR resulta em mais de 30 milhões de casos de infecção do trato respiratório baixo em crianças menores de cinco anos por ano em todo o mundo a cada ano, com 3,2 milhões de hospitalizações e 200.000 mortes anuais em todo o mundo.²⁵ Nos EUA a bronquiolite é a principal causa de internações em lactentes, alcançando 110.000 hospitalizações anuais.²⁶ Aproximadamente uma em cada cinco crianças sibilam em decorrência da infecção pelo VSR. Há longa data a bronquiolite é reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento de asma infantil persistente. Cerca de 30% dos lactentes hospitalizados com bronquiolite grave desenvolverão posteriormente asma infantil.²⁷⁻²⁹ 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 à atopia, possa influenciar o desenvolvimento do sistema imune, tornando o paciente mais alérgico.

Fujiogi et al.³⁰ analisando três estudos de coorte prospectivos multicêntricos que incluíram 3,081 lactentes hospitalizados (idade < 12 meses) por bronquiolite grave identificaram quatro perfis clinicamente distintos e reprodutíveis de bebês hospitalizados pela doença. O objetivo era determinar qual grupo teria maior probabilidade de desenvolver asma infantil tardiamente, ao longo dos anos. Concluíram pelo perfil que incluía: crianças com histórico de problemas respiratórios prévios e eczema, infecção por rinovírus e baixa prevalência para infecção pelo VSR. Este grupo representou 13% das coortes e apresentou a maior probabilidade de desenvolver asma com 2,5 vezes mais chances em comparação com o perfil "clássico de bronquiolite". Na análise geral, o risco de desenvolver asma aos 6 ou 7 anos foi de 23%.³⁰

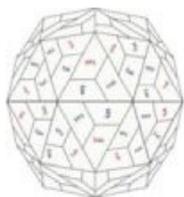
Um estudo prospectivo sobre a associação entre receptores Toll-like (TLR) e o surgimento de asma infantil tardia após bronquiolite desenvolvido por Korppi & Törmänen na Finlândia, concluiu que as variações genéticas em receptores TLR1 e TLR10 foram associadas a mais asma em crianças com 5–7 anos e 11–13 anos, com resultados inconsistentes para os outros oito genes TLRs.³¹

Embora o VSR acometa principalmente as crianças menores de 2 anos, deve ser salientado que infecções por este vírus podem configurar sério problema no outro extremo, em *pacientes idosos*.

Acima de 2 anos até a idade adulta, as infecções virais são causadas principalmente pelos rinovírus (**Figura 2**) e coronavírus (no hemisfério norte é mais prevalente no outono e inverno), ocorrendo forte associação entre RV e asma.^{21,32} O Brasil não dispõe de dados epidemiológicos regulares para estabelecer padrões sazonais desses vírus.

A família dos *Picornaviridae* é a fonte mais comum de infecções virais no mundo.³³ Recebem este nome devido ao seu ínfimo tamanho, consistindo em aproximadamente 7.200 pares de bases. São vírus RNA, ubíquos e incluem além dos rinovírus humanos, os enterovírus, cardiovírus e os ahtovírus.³⁴ Os rinovírus compartilham propriedades básicas com os enterovírus, incluindo 40–60% de homologia entre seus genomas.³⁵ O RV é um vírus sem envelope, com forma icosaédrica (poliedro com 20 lados) com diâmetro 20–27 nm. É o responsável por cerca de 60% dos resfriados comuns. Mais de 160 tipos de rinovírus geneticamente distintos pertencentes a três espécies (A, B e C) são

agora reconhecidos. O rinovírus se replica principalmente nas células epiteliais que revestem o trato respiratório superior e inferior.

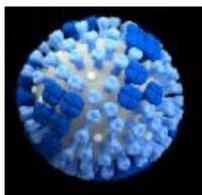


São classificados em três espécies genéticas baseados na sequência homológica. Oitenta sorotipos são classificados como RV-A, enquanto o RV-B compreende trinta e dois membros. Os sorotipos restantes pertencem à mais recente descoberta RV-C que compreende cinquenta e sete sorotipos.^{36,37} As exacerbações da asma nas crianças menores de dez anos de idade e hospitalizadas estão mais relacionadas ao RV-C. O RV-C está sempre associado à internação de crianças com asma moderada/severa.³⁸ Em vários estudos a exacerbação pelo RV-B foi menos frequente e menos severa. O RV infecta pacientes de qualquer idade, em qualquer época do ano, sendo mais prevalente, entretanto, no inverno. Adenovírus, enterovírus e coronavírus são detectados com menos frequência.

Os principais sorotipos de RV-A e RV-B entram predominantemente no epitélio ao longo do trato respiratório através da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e representam a via de entrada para mais de 90% de todas as infecções por RV.³⁹

Na asma observa-se uma expressão imune inadequada de interferons (IFNs)⁴⁰ o que pode resultar em maior carga viral e em 'atraso' na eliminação do RV, com maior carga viral, contribuindo para exacerbações, doenças potencialmente mais graves⁴¹ com uma superexpressão de um ambiente inflamatório TH2.⁴²

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. O **Coronavírus-19** é discutido em capítulo à parte.



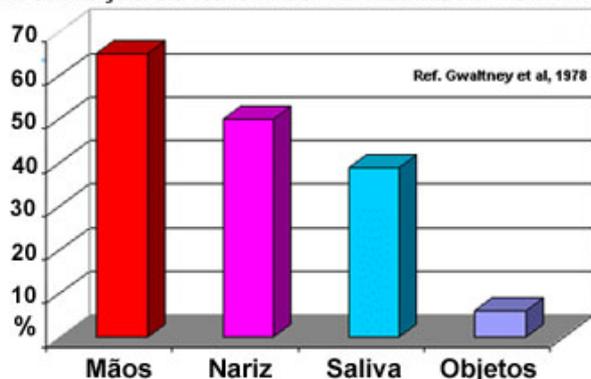
Os vírus influenza pertencem à família *Orthomyxoviridae* – genoma RNA que contém dois gêneros: influenza vírus Tipo A e influenza vírus Tipo B. O influenza vírus Tipo C representa um outro sem relevância clínica para humanos e geralmente leva a infecções brandas.⁴³ O vírus A influenza (IAV) apresenta dois grupos antigênicos de peplômeros com glicoproteínas em sua superfície externa (H e N) (**Figura 3**). O grupo da hemaglutinina é caracterizado por proteínas de superfície que atuam como receptores do vírus e induzem respostas imunes. E o da neuraminidase, uma enzima na superfície das partículas do vírus que destrói o ácido neuramínico (siálico), que faz parte do receptor do vírus para se ligar às células e induz respostas imunes nos hospedeiros infectados. É a caracterização do tipo de hemaglutininas (H1–H16) e da neuraminidase (N1–N9) que estabelece quais subtipos estão circulando na população mundial (p. ex. H1N1; H3N2).

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 à dos vírus do resfriado comum, pois podem determinar um espectro de doença que vai desde uma simples gripe, ao agravamento da asma até uma doença sistêmica. A pneumonia é a complicação grave mais frequente da gripe. Dois padrões clínicos principais são descritos: pneumonia viral primária e pneumonia bacteriana secundária. A variação antigênica é muito frequente com o vírus A, quase que anual, ocorrendo menos vezes com o vírus Tipo B. O fenômeno das alterações antigênicas (*antigenic drifts*) resultantes de mutações pontuais durante a replicação viral, ajuda a explicar por que a influenza continua a ser a maior doença epidêmica a acometer o homem, implicando modificações na composição da vacina a cada ano.⁴⁴ O vírus influenza como causador da exacerbação da asma é o menos frequente, ocorrendo somente durante a epidemia anual.

Mycoplasma pneumoniae 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.⁴⁵ O hMPV, um *Paramyxoviridae* – genoma RNA, foi descoberto em 2001 e classificado como do gênero Metapneumovírus. Seu perfil epidemiológico e suas manifestações clínicas são semelhantes às do VSR, tendo sido detectado em 16% de crianças hospitalizadas por bronquiolite.⁴⁶ Outro vírus, identificado em 1997, é o vírus DNA Torqueteno (TTV), classificado em um novo gênero, Anellovírus. Estudos detectaram a 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.⁴⁷

Localização do Rinovírus 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 se depositam nas mucosas nasal, faringiana ou do trato respiratório inferior. Partículas menores de 5–10 μm de diâmetro se depositam preferencialmente no trato respiratório baixo, enquanto que partículas $\geq 10\text{--}20 \mu\text{m}$ de diâmetro depositam-se na traqueia 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, para os olhos, nariz ou boca — seguido de autoinoculação, um ciclo que pode ser interrompido pela lavagem da mãos, sendo que a maioria dos vírus respiratórios permanece viável nas superfícies por várias horas, incluindo fômites (**Figura 4**). Acredita-se que o RV se espalhe no epitélio respiratório por extensão local. Em resfriados experimentais, a nasofaringe posterior é o local de infecção mais intensa.

Novas pesquisas, estimuladas pela pandemia de COVID-19, sugerem que a maioria dos vírus respiratórios também é transmitida pelo ar (microgotículas chamadas aerossóis). 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 que 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 coestimulatórias B-7-1 e B-7-2, sendo esta expressão *upregulated in vitro* pelo RV-16.

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 um 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 RV são induzidas a produzir citocinas como a IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-11, MIP-1 α e GM-CSF.⁴⁸⁻⁵⁰ Pesquisas mais recentes demonstraram que as células do epitélio brônquico, quando infectadas pelo RV, 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.^{51,52} A eotaxina é seletiva para os eosinófilos, não tendo ação sobre os linfócitos, monócitos ou neutrófilos.^{53,54} 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 à migração de neutrófilos encontra-se com concentrações elevadas em amostras de secreção nasal de pacientes infectados com RV.⁵⁵ 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.⁵⁶ Este aumento na expressão ICAM-1 parece ampliar a susceptibilidade destas células à infecção pelo RV.⁵⁷ 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*),⁵⁸ que contribuem para mudanças estruturais brônquicas relacionadas ao remodelamento da asma.

Nas células epiteliais normais, a infecção viral induz à produção de IFN- β , que induz à 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 5**).

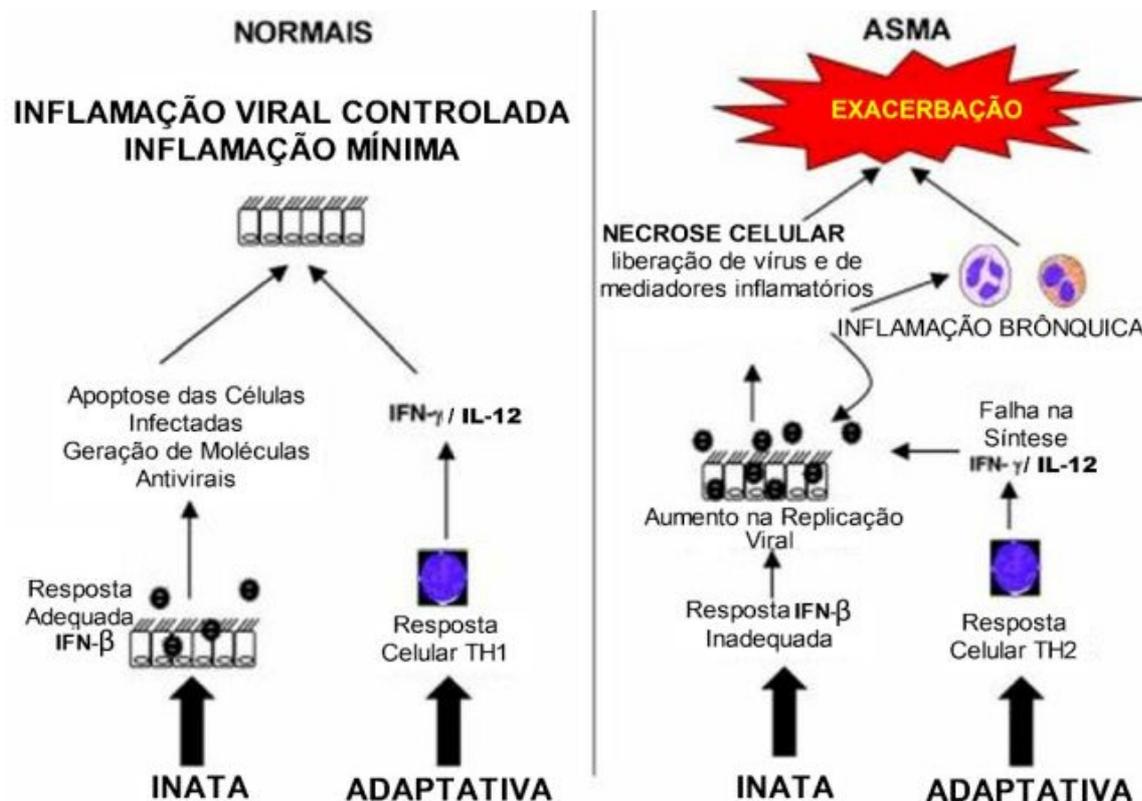


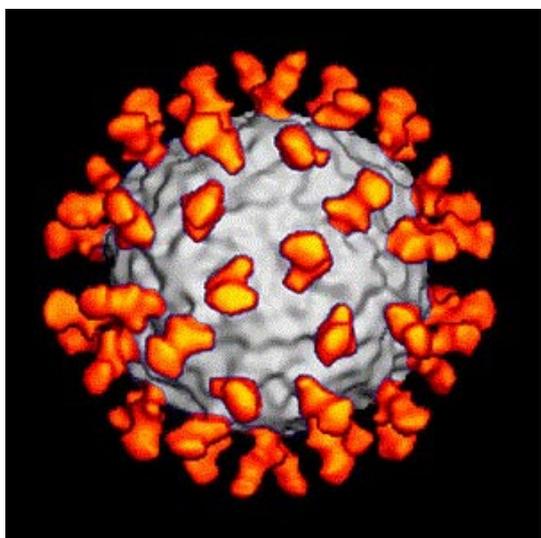
Figura 5 - Mecanismos da exacerbação da asma pela infecção viral. Retirado e adaptado de Mallia P. Johnston SL. Chest 2006; 130:1203-1210.

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.,⁵⁹ da Universidade de Southampton, introduziu uma nova explicação para a maior susceptibilidade dos pacientes com asma para a infecção pelo RV. Estudaram a replicação do RV-16 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 à 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.⁶⁰ 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.⁶¹

A grande maioria dos sorotipos do rinovírus humano (~ 160) 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 6**). ICAM-1 é membro da superfamília das imunoglobulinas e é conhecida por desempenhar um importante papel nos processos de adesão celular na resposta imune. A *upregulation* da ICAM-1 tem sido detectada após infecção experimental com rinovírus. A ligação do vírus à 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^{62,63} e aumento da atividade eferente vagal e liberação de taquicinas (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 gerada a partir de precursores plasmáticos como parte do processo inflamatório, sendo encontrada nas secreções nasais de indivíduos infectados com o RV.

Alguns vírus podem determinar dano mediado via complemento (C). Componentes do complemento se ligam 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.⁶⁴ 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.⁶⁵

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 eicosanoides.^{66,67} 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.⁶⁸ 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 RV, 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 MIPa,^{69,70} 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 seis 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 RV, 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.⁶⁶ Dados mais recentes afirmam que em pacientes atópicos com asma o afluxo de eosinófilos nas vias aéreas persiste por semanas mesmo após resolução clínica dos sintomas.⁷¹ A reparação do epitélio respiratório é um processo relativamente rápido, porém a resolução completa pode demorar mais de 1 mês.⁷²

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 à provocação alérgica, 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.⁷³ 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 RV-16 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.⁷⁴ 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.⁷⁵ 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 pós-viral é atualmente longa, ~ 7 semanas, quando subsequentes 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.⁷⁶

O epitélio medeia processos inflamatórios complexos em resposta à exposição a alérgenos ou gatilhos não alérgicos, como os vírus, incluindo a liberação de um trio de citocinas epiteliais, conhecidas como "alarminas".⁷⁷ As alarminas IL-25, IL-33 e Linfopoetina Estromal Tímica (TSLP) estimulam respostas inflamatórias por meio de inúmeras vias *downstream*, incluindo endotipo Tipo 2 (IL-4, IL-13 e IL-5) e outros, como vias conduzidas por TH1 – ou TH17 – (IL-17), resultando em vários desdobramentos fisiopatológicos que podem levar a sintomas de asma e exacerbações.^{77,78}

Beale et al., em um modelo de infecção humana, demonstraram que o rinovírus era capaz de induzir a IL-25 no trato respiratório. Esta foi claramente menos potente em indivíduos saudáveis, enquanto que os níveis basais e de pico de infecção foram consideravelmente maiores na asma, demonstrando que as vias aéreas asmáticas possuíam uma propensão significativamente maior para produzir essa citocina. Os resultados da pesquisa suportam um mecanismo pelo qual o RV regula a expressão de IL-25 por células epiteliais brônquicas asmáticas suscetíveis. A IL-25 aumentada pode amplificar intensamente a cascata imune do Tipo 2 envolvendo a ativação de células não T Tipo 2 e células TH2 que expressam o receptor de IL-25.⁷⁹

Jackson et al. em um modelo experimental humano demonstraram que a infecção pelo rinovírus leva à indução de IL-33 e citocinas Tipo 2 na asma *in vivo* e que os níveis desses mediadores estão relacionados à gravidade das exacerbações da asma. Este foi o primeiro estudo experimental a mostrar que a infecção por RV do epitélio brônquico pode ativar diretamente células T humanas e células linfoides inatas (ILC2s) para produzir grandes quantidades de citocinas do Tipo 2, um processo completamente dependente de IL-33.⁸⁰

Níveis elevados de TSLP em indivíduos asmáticos também se correlacionam positivamente com a obstrução das vias aéreas, uma característica que acaba levando à dificuldade respiratória.⁸¹⁻⁸³ Em um estudo de células epiteliais nasais, a expressão de mRNA de TSLP estava significativamente aumentada pela estimulação do ligante TLR3, um receptor importante no reconhecimento de RNAs de fita dupla (dsRNAs) que ocorrem durante a replicação viral e que essa resposta era suprimida pelo tratamento com corticoides.⁸⁴ Perez et al. identificaram que crianças de ≤ 3 anos com infecção por rinovírus apresentaram níveis médios nasal de TSLP \pm SD mais altos em comparação com indivíduos da mesma idade sem nenhum vírus identificável ($16,7 \pm 1,2$ pg·mL⁻¹ versus $5,5 \pm 0,9$ pg·mL⁻¹ – p <0,01).⁸⁵

Tratamento

Os corticoides são efetivos *in vitro* contra os vírus,⁸⁶ todavia, eles se mostram pouco eficientes em

modelos de infecção humana experimental⁸⁷ e o seu uso sistêmico é controverso. Vários estudos indicam que a inflamação neutrofílica responde mal ao tratamento com corticoides.⁸⁸⁻⁹⁰ Existem relatos de que a infecção pelo rinovírus possa reduzir a translocação nuclear do receptor de corticoide e a sua função.⁹¹

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 a cepas panendêmicas. Em adultos jovens saudáveis, a eficácia da vacina influenza é de cerca de 70 a 90% e em idosos alcança 60%.⁴⁴ A diversidade antigênica do RV é o principal desafio para o desenvolvimento de vacinas, o que ainda é impossível na atualidade, além da grande variedade de sorotipos circulantes.

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 da ICAM. Entre as primeiras estratégias antivirais, os medicamentos de ligação ao capsídeo direcionados ao vírus (Pleconaril, Pirodavidir, Vapendavidir) mostraram eficácia, impedindo a entrada do vírus,^{92,93} entretanto, desenvolveram resistência rapidamente aos medicamentos.⁹⁴⁻⁹⁶

Os IFNs são outra classe de moléculas imunoestimulantes inatas antivirais que foram largamente estudados. IFN- β nebulizado inalado foi testado em uma coorte de asmáticos para determinar se pode prevenir exacerbações virais. Apesar de não atingir seu desfecho primário, esta pesquisa mostrou o potencial de modular as respostas imunes inatas em populações susceptíveis.^{97,98}

O IFN é fundamental na resposta imunitária ao RV, e a manipulação da resposta do IFN utilizando agentes exógenos gerados que imitam intermediários virais, como o Poly I:C, tem demonstrado reduzir a replicação do RV. O ácido polinosínico-policitidílico, conhecido como Poly I:C, é uma estrutura que mimetiza os intermediários produzidos durante a replicação viral do dsRNA. Quando reconhecido por sensores TLR-3 ou *RIG-I-like receptors* (RLRs) citoplasmáticos (MAD5 e RIG-I), o Poly I:C desencadeia uma resposta robusta de IFN. A administração profilática de Poly I:C, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, tem demonstrado aumentar a proteção contra uma variedade de infecções virais, abrangendo diversas cepas de RV.⁹⁹⁻¹⁰² O Poly I:C tem se mostrado uma promessa em estudos pré-clínicos como uma possível arma terapêutica para aumentar a resposta imune contra infecções virais, mas não se encontra disponível ainda para uso em humanos.

Os peptídios catiônicos de defesa do hospedeiro constituem um componente crítico do sistema imunológico inato com propriedades microbicidas e com potencial de modificar a inflamação e a imunidade, modulando a expressão de citocinas. Duas famílias foram mantidas em vertebrados e invertebrados ao longo da evolução – catelicidinas e defensinas.⁹⁸

As catelicidinas protegem contra infecções, atacando diretamente o patógeno ou modulando as respostas imunológicas do hospedeiro. As catelicidinas podem inativar vírus também sem envelope, como o adenovírus e rinovírus,^{103,104} e a inibição ótima da replicação do RV ocorre quando o vírus é diretamente exposto ao peptídeo, sugerindo que a ligação do peptídeo a um componente do capsídeo está ocorrendo.^{103,105} Atualmente, praticamente nada se sabe sobre os determinantes para a ligação da catelicidina ao capsídeo viral e um completo entendimento disto exigirá um bom mapeamento dos locais de ligação da catelicidina e a identificação da região do peptídeo ativo. As evidências de que as catelicidinas têm ações antivirais estão apenas começando a surgir. Existem indícios de que interfiram na montagem do capsídeo viral impedindo a formação de novas partículas (inibição da função das proteínas virais) e na propagação da infecção (modulação das respostas das células do hospedeiro) e que também possam induzir mudanças conformacionais no capsídeo, inativando-o.¹⁰⁶

Quanto às α e β defensinas de ocorrência natural têm atividade contra vários vírus como IAV, VSR, HPV, HSV, HIV e Ad. As α e β defensinas têm a capacidade de interferir na entrada viral nas células hospedeiras, inibindo a replicação e induzindo a apoptose das infectadas.^{99,107} Uma β -defensina específica chamada peptídeo antimicrobiano traqueal (TAP), encontrada ao longo de toda a extensão das vias aéreas, funciona como um componente importante do sistema imunológico inato no trato respiratório, proporcionando atividade antimicrobiana direta e modulação das respostas imunes para combater infecções microbianas. As defensinas também impedem que o vírus influenza entre nas células-alvo. As hemaglutininas da gripe são necessárias para ligar o vírus à célula-alvo. As defensinas tornam o vírus não infeccioso através da ligação cruzada das hemaglutininas, o que impede a interação normal entre o vírus e a membrana da célula hospedeira.¹⁰⁸

Os metabólitos da vitamina D podem *funcionar como moléculas reguladoras* de defesa do hospedeiro e a suplementação *in vitro* em modelos de infecção por RV, como tem sido relatada, reduz a replicação viral. A vitamina D é conhecida por seus efeitos positivos na mineralização óssea e no metabolismo do cálcio, e a deficiência severa tem sido classicamente relacionada ao raquitismo e à osteoporose. Cada

vez mais, surgem indícios que destacam o importante papel da vitamina D como moduladora do sistema imunológico e sua associação com uma maior susceptibilidade a infecções virais agudas quando há deficiência dessa vitamina.¹⁰⁷ Recentemente, uma revisão sistemática envolvendo ~11.000 participantes distribuídos em 25 ensaios clínicos randomizados chegou à conclusão de que a suplementação de vitamina D reduz significativamente o risco de infecções respiratórias agudas. Embora os estudos apresentem relatos conflitantes e certa heterogeneidade, os efeitos protetores foram mais expressivos em pacientes com níveis iniciais de 25 (OH) D₃ inferiores a 10 ng/ml.^{107,109}

As células epiteliais do pulmão e as células imunes podem converter a 25-hidroxi-vitamina D₃ circulante, inativa, em sua forma ativa, [1,25-(OH)₂D₃] ou calcitriol, que pode envolver o receptor nuclear de vitamina D e mediar sua grande quantidade de ações como a regulação do sistema imunológico e diferenciação celular.¹¹⁰⁻¹¹² Dentre elas, em cultura de células epiteliais humanas são capazes de modular a expressão e secreção de IFN Tipo I, quimiocinas CXCL8 e CXCL10 e citocinas inflamatórias como TNF-α e IL-6.¹¹²

A consequência imediata da ligação do receptor nuclear de vitamina D é a heterodimerização com o receptor X retinoide e a ligação a elementos responsivos à vitamina D em regiões promotoras de genes responsivos. Estes genes incluem o peptídeo antimicrobiano da catelicidina (CAMP) e a β-defensina-4 humana (DEFB4), que correspondem ao peptídeo antimicrobiano catiônico humano de 18 KDa (hCAP-18 / LL-37) e β-defensina-2, dos quais ambos são HDPs (Peptídeos de Defesa do Hospedeiro).¹¹³

O hCAP-18/LL-37 é uma proteína produzida pelo sistema imunológico humano que desempenha um papel relevante na resposta do hospedeiro a infecções e na regulação da inflamação. hCAP-18 é o nome da proteína precursora, enquanto LL-37 é o nome do peptídeo antimicrobiano que é liberado quando hCAP-18 é clivado extracelularmente pela proteinase-3, uma serina protease. LL-37 é uma molécula antimicrobiana de amplo espectro, o que significa que tem a capacidade de exterminar uma variedade de micro-organismos, incluindo vírus. A β-defensina-2 é uma proteína antimicrobiana que faz parte da família das defensinas, encontrada em diversos tecidos do corpo humano, incluindo a pele, as vias aéreas e o trato gastrointestinal. Assim como o LL-37, a β-defensina-2 desempenha um importante papel na defesa do hospedeiro contra vírus.

Para investigar o potencial antiviral da vitamina D, Schogler et al.¹¹⁴ realizaram um estudo utilizando células epiteliais brônquicas de crianças com fibrose cística (FC). Essas células foram pré-tratadas com vitamina D₃ ativa [1,25-(OH)₂D₃] e, em seguida, infectadas com o vírus RV16. Os níveis de RV e LL-37 foram medidos no lavado broncoalveolar (LBA), tendo-se constatado que em função da vitamina D ocorreu significativo aumento na expressão do peptídeo antimicrobiano LL-37 em até 17,4 vezes (p<0,05). Além disso, ao adicionar LL-37 exógeno, se observou redução na replicação viral nas células do epitélio brônquico em até 4,4 vezes (p<0,05).

O LL-37 não induz à apoptose ou à necrose em células epiteliais das vias respiratórias infectadas com RV. Além de sua atividade antiviral direta, o LL-37 também demonstrou a capacidade de modular a inflamação,¹¹⁵ sugerindo um potencial importante para o desenvolvimento futuro de medicamentos destinados a regular a resposta inflamatória às infecções virais.

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

[Home](#)

[Próximo >> Asma e Covid](#)

Referências

- 1.Rabinowitz HK. Upper respiratory tract infections. *Prim Care* 1990; 17:793-809.
- 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; 238:778-82.
- 4.Rebhan AW. An outbreak of Asian influenza in a girls'camp. *Can Med Assoc J* 1997; 77:797-9.
- 5.Noah TL, Henderson FW, Wortman IA, Devlin RB, Handy J, Koren HS, Becker S. Nasal cytokine production in viral upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis* 1995; 171:584-92.
- 6.Turner RB. The common cold. *Pediatr Ann* 1998; 27:790-5.
- 7.Adams PF, Hendershot GE, Marano MA; Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat* 10. 1999: 1-203.

- 8.Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163:487-94.
- 9.Openshaw PJ, Lemanske, RF. Respiratory viruses and asthma:can the effects be prevented? *Eur Respir J* 1998; 12:suppl.27:35s-39s.
10. Bardin PG, Fraenkel D, Sanderson G, Dorward M, Johnston S, Holgate S. 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; 53:88-91.
- 12.Johnston SL. Natural and experimental infection of lower respiratory tract. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S46-52.
- 13.Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. I. Epidemiology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:325-36.
- 14.Horn MEC. Brain EA, Gregg I, Inglis JM, Yealland SJ, Taylor P. Respiratory viral infection and wheezy bronchitis in childhood. *Thorax* 1979; 34:23-8.
- 15.Hudgel DW, Langston LJ, Selner JC, McIntosh K. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:393-7.
- 16.Jennings LC, Barns G, Dawson KP. The association of viruses with acute asthma. *NZ Med J* 1987; 100:488-90.
- 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; 152:1490-6.
- 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; 83:1-10.
19. Arruda E, Pitkäranta A, Witek TJ Jr, Doyle CA, Hayden FG. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997; 35:2864-68.
- 20.Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections for elderly people living in the community: prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313:1119-23.
- 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; 310:1225-9.
- 22.Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993; 307:982-6.
- 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; 299:946-9.
- 24.Efstathiou C, Abidi SH, Harker J, Stevenson NJ. Revisiting respiratory syncytial virus's interaction with host immunity, towards novel therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2020; 77:5045-58.
- 25.Dalziel SR, Haskell L, O'Brien S, Borland ML, Plint AC, Babl FE, Oakley E. Bronchiolitis. *Lancet* 2022; 400(10349):392-406. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01016-9.
- 26.Fujiogi M, Goto T, Yasunaga H, Fujishiro J, Mansbach JM, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States: 2000-2016. *Pediatrics* 2019; 144:e20192614. doi: 10.1542/peds.2019-2614.
- 27.Hasegawa K, Dumas O, Hartert TV, Camargo CA Jr. Advancing our understanding of infant bronchiolitis through phenotyping and endotyping: clinical and molecular approaches. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10:891-9.
- 28.Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:820-6.
- 29.Liu L, Pan Y, Zhu Y, Song Y, Su X, Yang L, Li M. Association between rhinovirus wheezing illness and the development of childhood asthma: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Apr 3;7(4):e013034. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013034.

30. Fujiogi M, Dumas O, Hasegawa K, Jartti T, Camargo CA. Identifying and predicting severe bronchiolitis profiles at high risk for developing asthma: Analysis of three prospective cohorts. *eClinicalMedicine* 2022;43: 101257 doi:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101257>.
31. Korppi M, Törmänen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr* 2019; 108:1406-10.
32. 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; 92:535-40.
33. Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for practitioner. *Arch Fam Med* 2000; 9:913. 34. Temte JL. A family physician's perspective on picornavirus infections in primary care. *Arch Fam Med* 2000; 9:921-2.
35. Palmenberg AC. – Sequence alignments of picornaviral capsid proteins. In : Semler BL, Ehrenfeld E. *Molecular Aspects of Picornavirus Infection and Detection*. Washington. DC: American Society of Microbiology; 1989:211-241.
36. In the Pirbright Institute, UK. Disponível em: <https://www.picornaviridae.com/> Acesso em 20 de julho de 2022.
37. Picornaviridae Study Group. Disponível em: <https://www.picornastudygroup.com/> Acesso em 20 de julho de 2022.
38. Bizzintino J, Lee WM, Laing IA, Vang F, Pappas T, Zhang G, Martin AC, Khoo SK, Cox DW, Geelhoed GC, McMinn PC, Goldblatt J, Gern JE, Le Souëf PN. Association between human rhinovirus C and severity of acute asthma in children. *Eur Respir J* 2011; 37:1037-42.
39. Price AS, Kennedy JL. T-helper 2 mechanisms involved in human rhinovirus infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 129:681-691.
40. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, Keadze T, Mallia P, Stanciu LA, Parker HL, Slater L, Lewis-Antes A, Kon OM, Holgate ST, Davies DE, Kolenko SV, Papi A, Johnston SL. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12:1023–1026.
41. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J, del Rosario A, Bakhsoliani E, Trujillo-Torralbo MB, Kon OM, Mallia P, McHale M, Johnston SL. Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1506-1514.e6.
42. Baraldo S, Contoli M, Bazzan E, Turato G, Padovani A, Marku B, Calabrese F, Caramori G, Ballarin A, Sniijders D, Barbato A, Saetta M, Papi A. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1307-14.
43. Dowdle WR, Noble GR, Kendal AP. – Orthomyxovirus-influenza: Comparative diagnosis unifying concept. In: Krustak C. *Comparative Diagnosis of Viral Diseases*. New York: Academic Press: 1977:447.
44. Guia de Imunizações – SBIm/SBPT – Pneumologia 2019/2019 – Disponível em: <https://www.sbppt.org.br>
45. 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; 192:1149-53.
46. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A. Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants. *J Clin Virol* 2004; 30:267-70.
47. Pifferi M, Maggi F, Andreoli E, et al. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis* 2005; 192:1141-8.
48. 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; 169:1007-13.
49. 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:L814-24.
50. 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; 97:421-30.

51. Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA. RANTES and macrophage inflammatory protein 1a induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 1992; 176:1489-95.

52. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990; 347:669-71.

53. 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; 2:449-56.

54. Ponath PD, Qin S, Ringler DJ, Clark-Lewis I, Wang J, Kassam N, Smith H, Shi X, Gonzalo JA, Newman W, Guiterrez-Ramos JC, Mackay CR. Cloning of human eosinophil chemoattractant, eotaxin. *J Clin Invest* 1996; 97:604-12.

55. Donniger H, Glashoff R, Haitchi HM, Syce JA, Ghildyal R, van Rensburg E, Bardin PG. Rhinovirus induction of the CXC chemokine epithelial-neutrophil activating peptide-78 in bronchial epithelium. *J Infect Dis* 2003; 187:1809-17.

56. 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; 148:689-94.

57. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D. Infection of a human respiratory epithelial cell line with rhinovirus. *J Clin Invest* 1995; 96:549-57.

58. Psarras S. Rhinovirus infection stimulates production of fibroblast growth factor-2 by airway epithelial and stromal cells. *Allergy* 2002; 57:suppl. 73.

59. 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; 201:937-47.

60. Bryne GI, Ojcius DM. Chlamydia and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:802-8.

61. Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1078-89.

62. 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; 112:588-94.

63. Fryer A, Jacoby D. Parainfluenza virus infection damages inhibitory M2 muscarinic receptors on pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1991; 102:267-71.

64. Buckner CK, Clayton DE, Ain-Shoka AA, Busse WW, Dick EC, Shult P. 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; 67:376-84.

65. Nadel JA, Borson DB. Modulation of neurogenic inflammation by neutral endopeptidase. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:S33-6.

66. 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; 151:1659-64.

67. Peschke T, Bender A, Naim M, Gemsa D. Role of macrophage cytokines in influenza A virus infections. *Immunobiology* 1993; 189:340-55.

68. Noah T, Henderson F, Wortman I et al. Nasal cytokine production in viral upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis* 1995; 171:584-92.

69. Seminario M-C, 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. [[Google Scholar](#)]

70. 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.

71. Franekel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Lower airways inflammatory response during rhinovirus colds in normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Med* 1995; 151:879-86.
72. Camner P, Jarstrand C, Philipson K. Tracheobronchial clearance in patients with influenza. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:131-5.
73. 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; 100:226-33.
74. Grunstein MM, Hakonarson H, Maskeri N, Chuang S. Autocrine cytokine signaling mediates effects of rhinovirus on airway responsiveness. *Am J Physiol* 2000; 278:L1146-53.
75. 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; 155:1872-76.
76. Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bossios A, Manoussakis E, Manousakas T, Saxoni-Papageorgiou P. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:299-304.
77. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-derived cytokines in asthma. *Chest* 2017; 151:1338-1344.
78. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J* 2020; 56:2000260 [https://doi.org/10.1183/13993003.00260-2020].
79. Beale J, Jayaraman A, Jackson DJ, Macintyre JDR, Edwards MR, Walton RP, Zhu J, Man Ching Y, Shamji B, Edwards M, Westwick J, Cousins DJ, Yi Hwang Y, McKenzie A, Johnston SL, Bartlett NW. Rhinovirus-induced IL-25 in asthma exacerbation drives type 2 immunity and allergic pulmonary inflammation. *Sci Transl Med* 2014; 6:256ra134.
80. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, Shamji BW, Trujillo-Torralbo MB, Footitt J, Jerico Del-Rosario, Telcian AG, Nikonova A, Zhu J, Aniscenko J, Gogsadze L, Bakhsoliani E, Traub S, Dhariwal J, Porter J, Hunt D, Hunt T, Stanciu LA, Khaitov M, Bartlett NW, Edwards MR, Kon OM, Mallia P, Papadopoulos NG, Akdis CA, Westwick J, Edwards MJ, Cousins DJ, Walton RP, Johnston SL. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1373-82.
81. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, Robinson D, Zhang G, Zhao J, Lee TH, Corrigan C. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol* 2005; 174:8183-90.
82. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, Hargadon B, Shelley M, Abbas AR, Austin CD, Jackman J, Wu LC, Heaney LG, Arron JR, Bradding P. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:104-11.e1-9.
83. Xu G, Zhang L, Wang DY, Xu R, Liu Z, Han DM, Wang XD, Zuo KJ, Li HB. Opposing roles of IL-17A and IL-25 in the regulation of TSLP production in human nasal epithelial cells. *Allergy* 2010; 65:581-9.
84. Kato A, Favoreto S, Jr, Avila PC, Schleimer RP. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol* 2007; 179:1080-7.
85. Perez GF, Pancham K, Huseni S, Preciado D, Freishtat RJ, Colberg-Poley AM, Hoffman EP, Rose MC, Nino G. Rhinovirus infection in young children is associated with elevated airway TSLP levels. *Eur Respir J* 2014; 44:1075-8.
86. Papi A, Papadopoulos NG, Degitz K, Holgate ST, Johnston SL. Corticosteroids inhibit rhinovirus-induced intercellular adhesion molecule-1 upregulation and promoter activation on respiratory epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:318-26.
87. Grünberg K, Sharon RF, Sont JK, In 't Veen JC, Van Schadewijk WA, De Klerk EP, Dick CR, Van Krieken JH, Sterk PJ. Rhinovirus-induced airway inflammation in asthma: effect of treatment with inhaled corticosteroids before and during experimental infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1816-22.
88. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001; 119:1329-36.
89. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, Parker D, Wardlaw AJ, Pavord ID. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor

response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875-9.

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

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

92.Hayden FG, Herrington DT, Coats TL, Kim K, Cooper EC, Villano SA, Liu S, Hudson S, Pevear DC, Collett M, McKinlay M; Pleconaril Respiratory Infection Study Group. Efficacy and safety of oral pleconaril for treatment of colds due to picornaviruses in adults: results of 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1523-32.

93.Hayden FG, Andries K, Janssen PA. Safety and efficacy of intranasal pirodavir (R77975) in experimental rhinovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:727-32.

94.Senior K. FDA panel rejects common cold treatment. *Lancet Infect Dis* 2002;2:264. doi: 10.1016/s1473-3099(02)00277-3.

95.Lanko K, Sun L, Froeyen M, Leyssen P, Delang L, Mirabelli C, Neyts J. Comparative analysis of the molecular mechanism of resistance to vapendavir across a panel of picornavirus species. *Antiviral Res* 2021; 195:105177. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105177.

96.Pevear DC, Hayden FG, Demenczuk TM, Barone LR, McKinlay MA, Collett MS. Relationship of pleconaril susceptibility and clinical outcomes in treatment of common colds caused by rhinoviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:4492-9.

97.Djukanovic R, Harrison T, Johnston SL, Gabbay F, Wark P, Thomson NC, Niven R, Singh D, Reddel HK, Davies DE, Marsden R, Boxall C, Dudley S, Plagnol V, Holgate ST, Monk P; INTERCIA Study Group. The effect of inhaled IFN- β on worsening of asthma symptoms caused by viral infections. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:145-54.

98.Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses* 2022; 14:141. doi: 10.3390/v14010141.

99.Casanova V, Sousa FH, Stevens C, Barlow PG. Antiviral therapeutic approaches for human rhinovirus infections. *Future Virol* 2018; 13:505-518.

100.Hill DA, Baron S, Perkins JC, Worthington M, Van Kirk JE, Mills J, Kapikian AZ, Chanock RM. Evaluation of an interferon inducer in viral respiratory disease. *JAMA* 1972; 219:1179-84.

101.Field AK, Tytell AA, Piperno E, Lampson GP, Nemes MM, Hilleman MR. Poly I:C, an inducer of interferon and interference against virus infections. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51:169-174.

102.Hilleman MR. Prospects for the use of double-stranded ribonucleic acid (poly I:C) inducers in man. *J Infect Dis* 1970; 121:196-211.

103.Barlow PG, Findlay EG, Currie SM, Davidson DJ. Antiviral potential of cathelicidins. *Future Microbiol* 2014; 9:55-73.

104. Gordon YJ, Huang LC, Romanowski EG, Yates KA, Proske RJ, McDermott AM. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res* 2005; 30:385-94.

105.Sousa FH, Casanova V, Findlay F, Stevens C, Svoboda P, Pohl J, Proudfoot L, Barlow PG. Cathelicidins display conserved direct antiviral activity towards rhinovirus. *Peptides* 2017; 95:76-83.

106.Barlow PG, Findlay EG, Currie SM, Davidson DJ. Antiviral potential of cathelicidins. *Future Microbiol* 2014; 9:55-73.

107.Monlezun DJ, Bittner EA, Christopher KB, Camargo CA, Quraishi SA. Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Nutrients* 2015; 7:1933-1944.

108.Flaherty, DK. – Innate Immunity. In: Dennis K. Flaherty. *Immunology for Pharmacy*. Saint Louis: Elsevier/Mosby; 2012:15-22.

109.Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, Esposito S, Ganmaa D, Ginde AA, Goodall EC, Grant CC, Griffiths CJ, Janssens W, Laaksi I, Manaseki-Holland S, Mauger D, Murdoch DR, Neale R, Rees JR, Simpson S Jr, Stelmach I, Kumar GT, Urashima M, Camargo CA Jr. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and

meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 15;356:i6583.

110.Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R, Kreutz M. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood* 2003; 102:3314–3316.

111.Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008; 181:7090–7099.

112.Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.

113.Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015; 7:4240–4270.

114.Schogler A, Muster RJ, Kieninger E, Casaulta C, Tapparel C, Jung, A, Moeller A, Geiser T, Regamey N, Alves MP. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37. *Eur Respir J* 2015; 47:520–530.

115.Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol* 2013; 191:4895–4901.

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

[Home](#)

Design by Walter Serralheiro

[Próximo >> Asmal e Covid](#)