

**Sibilância induzida por vírus e asma: uma visão geral****Autor**  
Sujani Kakumanu, MD**Editores de Seção**  
Gregory Redding, MD  
Robert A Madeira, MD**Editor do deputado**  
Elizabeth Casa, MD, MSTodos os temas são atualizados conforme novas evidências torna-se disponível e nosso [processo de revisão](#) esteja completa.**Revisão da literatura atual através de:** maio de 2015. | **Este tópico última atualização:** 13 de março de 2015.**INTRODUÇÃO** - As infecções respiratórias virais, particularmente com o vírus sincicial respiratório (RSV) e rinovírus humano (HRV), são as causas mais comuns de sibilância em lactentes e crianças jovens e são gatilhos comuns de exacerbações de asma em pacientes adultos e pediátricos com asma preexistente [ 1-4 ]. Além disso, sibilos com doenças virais em lactentes e crianças jovens está associado a um aumento do risco de asma na infância [ 5-10 ].Os mecanismos pelos quais as infecções respiratórias virais provocam sibilância e asma exacerbações são revistos aqui. Também se discute a influência da infecção viral tanto no desenvolvimento e perpetuação da asma. Outras questões relacionadas com a patogênese da asma são revistos em outros lugares. Tratamento de pieira e asma induzida por vírus também é discutido separadamente. (Veja "[Patogênese da asma](#)" e "[Fatores de risco para a asma](#)" e "[História natural da asma](#)" e "[O tratamento da sibilância induzida por vírus recorrente em crianças jovens](#)". )**PATOGÊNESE** - infecções respiratórias virais interagir com fatores do hospedeiro para promover sibilância e asma induzida por vírus exacerbações ( [figura 1](#) ) [ 11 ]. Os sintomas respiratórios com infecções virais resultado mais provável de dano induzido por vírus do epitélio das vias aéreas, inflamação das vias aéreas seguido pela num indivíduo predisposto. As respostas imunitárias desencadeadas por infecções virais do tracto respiratório incluem a inflamação alérgica melhorada, aumento do recrutamento de granulócitos, a promoção da produção de citocina, e regulação positiva da resposta parassimpático ( [tabela 1](#) ). Estas respostas pró-inflamatórias influenciar ainda mais as respostas do hospedeiro a outras infecções microbianas, alérgenos, estresse e poluentes.**As células epiteliais** - células epiteliais respiratórias são o local inicial de inoculação viral e servir como sítio primário de replicação viral. Os vírus respiratórios, tais como a influenza e vírus sincicial respiratório (RSV) causam danos citopático para epitélio das vias aéreas e estas alterações podem afectar a função do músculo liso e do epitélio das vias respiratórias. Além disso, perturbando a integridade da camada epitelial pode aumentar a permeabilidade da mucosa e aumentar a exposição de células inflamatórias e de apresentação de antígeno a alérgenos, outras infecções, e irritantes.

Cerca de 90 por cento de rinovírus humano (HRV-A) e B-rinovírus humano (HRV-B) serotipos se ligam a célula de adesão intercelular 1 (ICAM-1, também chamado CD54 [aglomerado de diferenciação 54] ), enquanto que uma minoria de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) [ 12,13 ]. O receptor de rinovírus-C (HRV-C) estirpes humanos ainda não respiratórios, não danificam o epitélio. No entanto, rinovírus e outros vírus respiratórios pode activar as células epiteliais ICAM-1, aumentando a replicação de HRV. Eles também induzir células epiteliais para secretar uma variedade de citocinas (IL-8; também chamado CXCL8 [quimioquina CXC motivo, ligando 8]), interleucina-11 (IL-11) e RANTES presumivelmente secretada; também chamado CCL5 [quimioquina CC motivo, ligando 5]), um quimioattractivo para eosinófilos foram identificados em infecções experimentais e naturais ou pode afectar o recrutamento celular, a activação e o trabalho in vitro que mostra a regulação positiva do complexo de histocompatibilidade principal de classe (MHC) I e M linfócitos B B7-1 (CD80) e B7-2 (CD86), em células epiteliais pulmonares após a infecção rinovírus sugere que as células de antígeno [ 21 ].



Texto original

About 90 percent of rhinovirus human rhinovirus-A (HRV-A) and B-rhinovirus human rhinovirus-B (HRV-B) serotypes bind to respiratory cells via the intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1, or CD54 [cluster of differentiation 54]), while a minority, belong to HRV-C group, bind to the very low density lipoprotein receptor [ 12,13 ].

[Sugira uma tradução melhor](#)**Inflamação das vias aéreas** - infecção viral respiratória e replicação ativar antivirais respostas imune inata e adaptativa, resultando em citocina pró-inflamatória e produção de quimioquinas e do recrutamento de células inflamatórias nas vias aéreas. Rinovírus mostrou poucos efeitos citopáticos no epitélio das vias aéreas ou de outros tecidos, em contraste com outros vírus respiratórios, tais como o RSV e influenza [ 22-24 ]. Estas observações levantam a possibilidade de que o rinovírus pode induzir e promover a inflamação das vias aéreas pela sua interacção com células das vias respiratórias e a subsequente estimulação da produção de citocinas.

Rinovírus infecção foi experimentalmente induzida em um certo número de estudos e a resposta subsequente ao desafio antigénico foi avaliada [ 25-30 ]. Infecções experimentais com rinovírus levar ao aumento da capacidade de resposta das vias aéreas, as respostas inflamatórias melhoradas, um risco mais elevado para o desenvolvimento da reacção de tardia-alérgica, e recrutamento de eosinófilos para as vias respiratórias após o desafio com antígeno. As alterações histológicas observadas com infecção experimental também são vistas em biópsias de indivíduos com que ocorrem naturalmente resfriados rinovírus. Coletivamente, esses estudos apoiam a visão de que o rinovírus promove a inflamação das vias aéreas inferiores ao alérgeno, podendo assim reforçar a inflamação alérgica existente. Os estudos seguintes são ilustrativos:

- Dois estudos encontraram maior capacidade de resposta das vias aéreas à histamina e ao aumento tanto da imediata- e de fase tardia respostas ao alérgeno inalado após a infecção experimental rinovírus em pacientes com rinite alérgica ( [figura 2](#) ) [ 25,26 ]. Em um destes relatórios, rinovírus infecção melhorada a reacção alérgica inflamatória nas vias aéreas inferiores, como demonstrado pelo aumento do recrutamento de eosinófilos para as vias respiratórias seguintes antígeno desafio segmentar [ 25 ].
- linfócitos Aumento da submucosa e eosinófilos epiteliais são demonstrados na biópsia do trato respiratório inferior durante a resfriados rinovírus que estão associados com o aumento da capacidade de resposta das vias aéreas a histamina [ 28 ]. O aumento dos eosinófilos da mucosa persistir bem no período de convalescência em indivíduos com asma. Em outro estudo, nasais contagens de eosinófilos de lavagem antes da infecção experimental rhinovirus estavam inversamente correlacionados com a gravidade e duração dos sintomas da constipação subsequentes [ 27 ].
- Estudos também têm mostrado que o rinovírus replica igualmente bem nas vias aéreas superiores e inferiores [ 29 ]. Nesses estudos, células epiteliais brônquicas de pacientes com show de asma aumentou acentuadamente replicação rinovírus em comparação com aqueles sem asma. Além disso, rinovírus pode entrar na via aérea mais baixa e estimular monócitos / macrófagos e linfócitos [ 29 ]. Esta interacção pode conduzir ao recrutamento de células inflamatórias para a via aérea e geração de pró-inflamatórias e mediadores antivirais.

**Granulócitos** - Os neutrófilos são as principais células recrutadas para as vias aéreas durante a fase aguda de uma infecção viral e também são recrutados para as vias aéreas inferiores durante a infecção experimental rhinovirus [ 31 ]. Durante a doença viral aguda, adultos HRV-infectados com asma têm aumento do recrutamento de neutrófilos em comparação com adultos infectados com VFC sem asma [ 32 ]. Esta resposta é, em parte, regulada por IL-8 (CXCL8) e leucotrieno B4 (LTB4) [ 14,33-37 ]. Há evidências de que as células recrutadas são activados. Os níveis de enzimas de granulócitos, das vias aéreas (por exemplo, mieloperoxidase) aumento em paralelo com o recrutamento de neutrófilos. O mecanismo pelo qual estas células são activadas no decurso da doença viral não é bem compreendido.

A inter-relação entre os eosinófilos e infecções virais é menos bem definido [ 38-41 ]. Há pouca evidência a partir de estudos in vitro que activam rinovírus eosinófilos, em contraste com as observações in vivo. Os eosinófilos são aumentadas no epitélio brônquico em ambas as biópsias de pacientes com asma e controlos durante a infecção aguda rinovirus [ 28 ]. Aumento dos níveis de leucotrieno C4 (LTC4) são vistos em secreções nasais de crianças com sibilância durante infecções por VSR [ 41 ]. Este achado sugere que o recrutamento de eosinófilos para as vias respiratórias e eventos de ativação podem estar directamente relacionadas com actos de RSV.

**Macrófagos e monócitos** - macrófagos vias respiratórias são a célula predominante das vias aéreas e são, provavelmente, envolvido na resposta do hospedeiro ao vírus respiratório. As secreções nasais obtidos durante as infecções do tracto respiratório superior conter interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), e IL-8 [ 34,35,42,43 ]. Um padrão similar é visto citocina quando os macrófagos são incubadas com vírus respiratórios in vitro [ 14,44,46 ].

Estas citocinas são importantes no desenvolvimento de sintomas agudos, tais como febre e mialgia. Além disso, estes mediadores podem estimular as células epiteliais para expressar moléculas de adesão, tais como molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) [ 45 ]. Esta supra-regulação da expressão da molécula de adesão pode ter um duplo efeito de aumentar tanto locais para rinovírus e ligandos para ligação ao receptor de células inflamatórias. O resultado final é um aumento na resposta inflamatória.

**Linfócitos** - Os vírus respiratórios podem provocar respostas específicas e não específicas em células T [ 47 ]. Células assassinas naturais, células T CD4 + e células T CD8 + em todos participar respostas imunitárias antivirais. Como um exemplo, as células CD8 + são a principal fonte de TNF-alfa, o que é importante para os efeitos anti-virais, mas também pode estimular células epiteliais de expressar ICAM-1.

As respostas das células T específicas de vírus não são detectados no sangue ou das vias aéreas até 7 a 10 dias após a inoculação. O timing desta resposta levanta questões sobre o papel das células T específicos do vírus em episódios agudos de sibilância. Em contraste, as células T são, provavelmente, pulmão activadas de um antígeno ou de maneira independente de vírus através de efeitos "bystander". Como um exemplo, a incubação de monócitos do sangue periférico com rinovírus leva ao aumento da expressão do

marcador de activação precoce, CD69, em cerca de 50 por cento das células T. Associada a esta resposta é um aumento no ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) para o interferão-gama (IFN-gama) [ 48 ].

Em ratinhos, a activação independente de antigénio de células T ocorre durante a infecção sistémica viral com o vírus da coriomeningite linfocitária, um substituto viral que é usado em vez de RSV ou HRV. Existem outros exemplos e sugerem que os vírus respiratórios podem causar o recrutamento de células T e a activação inespecífica no início do curso de uma infecção viral. O timing desta resposta sugere que isso poderia servir para melhorar a inflamação das vias aéreas existente e, conseqüentemente agravar asma subjacente [ 49 ].

**Liberação de citocinas** - Os vírus muito provavelmente aumentar a inflamação alérgica e promover exacerbações de asma através da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Um número de investigadores encontraram concentrações elevadas de citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IFN-alfa e IFN-gama, em aspirados nasais e a partir de células do sangue periférico activados no momento de um frio [ 42,50-53 ]. Estas observações levantam a possibilidade de que o rinovírus ou estimula a produção de citocinas, mudando assim o microambiente das vias aéreas inferiores, ou aumenta a capacidade de células para produzir citocinas em resposta a outros estímulos. O resultado final deste efeito sobre a produção de citocinas é um potencial aumentado para a inflamação alérgica, durante um encontro com outros factores, tais como alérgenos.

Sibilância induzida por vírus também está ligada a deficiências na imunidade inata antiviral, especificamente IFN produção em resposta à infecção viral. Os interferons podem desempenhar vários papéis na asma.

Interferões de Tipo I (IFN-alfa, IFN-beta) são importantes na imunidade antiviral e pacientes com asma diminuíram de IFN-beta induzida por vírus em comparação com os que não têm asma [ 54 ]. Além disso, foi encontrada uma correlação inversa entre os sintomas de gripes de pico e o IFN-gama à relação de mRNA de IL-5 em indivíduos atópicos com infecção por rinovírus experimental [ 55,56 ]. Os mecanismos para a diminuição da produção de IFN não são conhecidos, mas pode estar relacionada com a expressão deficiente de receptores tipo Toll, tais como TLR3 e TLR7 / 8, ou em moléculas envolvidas em cascatas de sinalização.

Anormalidades na produção de IFN-lambda estão descritos em pacientes com asma [ 54 ]. Em pesquisas in vitro mostrou que a linha de base de IFN-lambda <sub>1-3</sub> é deficiente na produção de células epiteliais brônquicas e macrófagos alveolares de pacientes com asma [ 57 ]. Um estudo prospectivo em crianças em idade escolar com asma relataram aumento IFN-lambda <sub>1</sub> de produção na agudamente sibilantes HRV-infectados em comparação com nonwheezers infectados com VFC, sugerindo que o IFN-lambda <sub>1</sub> pode modular a produção de exacerbações da asma induzida por HRV [ 58 ]. Mais pesquisas são necessárias para determinar o papel definitivo de IFN-lambda em sibilância induzida por vírus.

Linfopoiatina estromal tímica (TSLP) é libertado em HRV- e RSV-infectadas células epiteliais brônquicas humanas, resultando em aumento da expressão dendríticas e células mastro e um potente tipo de célula T helper 2 (Th2) cascata inflamatória. Estes efeitos podem conduzir potencialmente a hiper-reactividade das vias aéreas em resposta à infecção viral [ 59,60 ].

**Hiperresponsividade parassimpático** - Em estudos com animais, outros mecanismos foram identificados para explicar alterações na função das vias aéreas durante infecções respiratórias virais. Dois estudos em porquinhos da Índia e ratos descobriram que as infecções respiratórias virais prejudicar inibidora subtipo 2 do receptor muscarínico (M<sub>2</sub>) função, produzindo hiperresponsividade parassimpático que leva a broncoconstrição ( figura 3 ) [ 61,62 ]. Este efeito persistiu durante semanas após a resolução da infecção aguda [ 62 ]. Glicocorticóide inverte as mudanças associados a vírus em função das vias aéreas [ 62 ].

**O aumento de IgE** - Um estudo demonstrou aumentos de níveis de imunoglobulina E em indivíduos com rinite alérgica (IgE), mas não em indivíduos com rinite não alérgica após a infecção experimental rinovírus [ 63 ]. Outros investigadores demonstraram que o RSV e da parainfluenza pode estimular a IgE total e IgE específica de vírus em crianças [ 64-66 ]. O desenvolvimento de níveis de IgE específicos do vírus correlaciona-se com a probabilidade de episódios recorrentes de pieira.

**SIBILÂNCIA DEVIDO A infecção viral** - Os estudos mostraram que as infecções virais acionar até 85 por cento de exacerbações de asma em crianças em idade escolar e até 50 por cento das exacerbações em adultos [ 67,68 ]. As implicações clínicas e de diagnóstico diferencial pieira induzida por vírus variar com a idade do paciente.

**Crianças <2 anos de idade** - um primeiro episódio de sibilância em associação com uma infecção respiratória viral leva a uma visita ambulatorial por cerca de 15 por cento de todas as crianças nos Estados Unidos e 3 por cento são hospitalizadas com esta apresentação [ 69,70 ]. Bronquiolite, ou inflamação dos bronquíolos, é uma síndrome clínica caracterizada por chiado, taquipnéia, ea hiperinflação dos pulmões [ 71 ]. É de primordial importância em lactentes e crianças jovens com menos de dois anos de idade. (Veja "A bronquiolite em lactentes e crianças: aspectos clínicos e de diagnóstico", na seção "As características clínicas".)

- O vírus sincicial respiratório (RSV) é a causa mais comum de bronquiolite e sibilância nessa faixa etária. Um estudo examinou os factores causais para sibilância aguda em bebês e crianças que apresentam ao departamento de emergência [ 72 ]. RSV foi o agente infeccioso mais comum encontrado em crianças menores de dois anos de idade e as crianças afetadas foram nonallergic. (Veja "Respiratory infecção pelo vírus sincicial: características clínicas e diagnóstico".)
- rinovírus também é uma causa comum de sibilos e bronquiolite na infância, apesar de sua prevalência em sibilância induzida por vírus é mais significativa em adultos e crianças com mais de dois anos de idade [ 5,9,73-75 ]. O serotipos de rinovírus humano-C (HRV-C), além de rinovírus humano-A (HRV-A) e B-rinovírus humano (HRV-B), estão associados com a respiração ofegante e crise de asma induzida por vírus em crianças [ 76-78 ]. (Veja "O resfriado comum em crianças: características clínicas e diagnóstico", seção "Virology" e "Epidemiology, manifestações clínicas, e patogenia de infecções por rinovírus".)
- Metapneumovírus, outro membro da família Paramyxoviridae, pode causar infecção do trato respiratório superior e inferior e sibilos em crianças jovens [ 79,80 ]. (Veja "Infecções metapneumovírus humano".)
- Os coronavírus, bocavírus e influenza também pode provocar chiado [ 81-84 ]. (Ver "Os coronavírus" e "A gripe sazonal em crianças: características clínicas e diagnóstico", a seção sobre "Aspectos clínicos".)

**Factores de risco para sibilância** - Uma série de estudos epidemiológicos investigaram factores de risco para sibilância com infecções respiratórias e os efeitos dessas doenças sobre a eventual desenvolvimento de asma [ 85-89 ]. (Veja "Factores de risco para a asma", seção sobre "As infecções respiratórias" e "Desenvolvimento de asma" abaixo).

- A exposição à fumaça de cigarro é um importante preditor de sibilância em crianças com menos de dois anos de idade [ 90 ].
- A maioria dos lactentes e crianças jovens que sibilam com infecção por VSR são não atópica [ 90 ]. Além disso, muitas dessas crianças parecem ter reduzido a função pulmonar, o que pode predispor ao desenvolvimento de sibilância com infecções respiratórias [ 89,91,92 ]. A análise prospectiva de 1246 crianças, por exemplo, avaliaram a relação entre a função pulmonar inicial e do desenvolvimento de um quadro asmático durante o primeiro ano de vida [ 92 ]. Recém-nascidos com baixo condutância respiratória total teve um maior risco quase quatro vezes maior de sibilância com infecções respiratórias virais. Estes dados indicam que o tamanho do pulmão é um factor importante na manifestação de sibilos com uma infecção por RSV. Os meninos geralmente têm pulmões menores do que as meninas, o que pode explicar em parte por que os meninos são quase 10 vezes mais propensos do que as meninas a bufar após infecções respiratórias [ 92 ]. Além disso, as crianças com função pulmonar inferior estão em maior risco de obstrução ao fluxo aéreo como jovens adultos [ 93 ].
- Os factores de risco associados à sibilância recorrente em crianças de 12 a 15 meses em um estudo transversal com história parental de asma, tabagismo materno durante a gestação, histórico do paciente de broncopneumonia, frequência em creches, e exposição precoce a animais [ 94 ].
- Os resultados de estudos de coorte mostraram também que a sensibilização a aeroalérgenos e chiado com RSV e rinovírus na primeira infância são importantes preditores do desenvolvimento posterior de asma [ 5-9,11,73-75,95,96 ]. Além disso, a ocorrência de chiado associado-rinovírus durante os três primeiros anos de vida em uma coorte de nascimento de alto risco foi o preditor mais significativo do desenvolvimento posterior de asma [ 5 ].

**As crianças mais velhas** - chiado no ambiente de infecções respiratórias virais torna-se menos comum e tem implicações diferentes como a criança se torna mais velha. Crianças com mais de dois anos de idade com crises de chiado após a infecção viral são mais propensos do que aqueles sem sibilância induzida por vírus que têm elevado (IgE) níveis de imunoglobulina E, plasma sensibilização aos alérgenos inalantes, e uma história materna de asma, o que sugere uma predisposição para asma [ 85,88,90 ]. Outros do que RSV vírus respiratórios são gatilhos mais comuns em crianças mais velhas [ 90 ]. Como exemplo, o rinovírus foi detectado em 71 por cento das crianças com mais de dois anos de idade em um estudo do departamento de emergência de crianças com exacerbações asmáticas agudas [ 72 ]. O risco de sibilos com infecção viral foi grandemente aumentado com evidência de atopia (indicado pelo aumento dos níveis de IgE) e inflamação eosinofílica.

**O diagnóstico diferencial de sibilância** - O diagnóstico diferencial de sibilância em crianças inclui uma variedade de condições congénitas e adquiridas ( tabela 2 ). Diferentes condições que envolvem uma variedade de locais anatómicos das vias aéreas pode produzir obstrução e sibilância expiratória ou inspiratório em adultos ( tabela 3 ). Síndrome do gotejamento pós-nasal, não asma, foi a causa mais comum de sibilos em pacientes adultos que se refere a um ambulatório pulmonar ( figura 4 ). (Veja "Abordagem de sibilância em crianças" e "Avaliação de sibilos além da asma em adultos doenças".)

**Desenvolvimento de asma** - infecções respiratórias virais na infância, particularmente com o vírus sincicial respiratório (RSV) e rinovírus humano (HRV), são preditivos de desenvolvimento de asma mais tarde na infância [ 5-8,11,95,97 ]. Além disso, o momento do nascimento e a exposição subsequente ao pico e bronquiolite por RSV estação pode influenciar o desenvolvimento da asma [ 76,98 ]. No entanto, não fica claro se certas infecções respiratórias virais causar asma ou chiado se com estas infecções são preditores para o desenvolvimento posterior de asma [ 99 ]. (Veja "[Fatores de risco para a asma](#)". [secção sobre "As infecções respiratórias"](#).)

**O vírus sincicial respiratório** - Em lactentes e crianças com menos de dois anos de idade, infecções respiratórias com RSV são a causa mais comum de sibilância induzida por vírus. Muitas dessas crianças têm diminuído sibilância com infecções virais à medida que envelhecem, embora infecções por VSR são vistos como um contribuinte potencial para o desenvolvimento de asma [ 6-8,100,101 ]. Tratamento de prematuros saudáveis com [palivizumab](#) para prevenir a infecção por RSV grave foi associado a uma diminuição da taxa de sibilância recorrente em comparação com o grupo placebo (11 versus 21 por cento, respectivamente), em um estudo randomizado de 429 crianças de alto risco [ 102 ]. Além disso, outros estudos têm mostrado que RSV infecções do trato respiratório inferior são fatores de risco para o desenvolvimento de sibilância recorrente até a idade de 11 anos [ 6-8,100,101 ]. O efeito além do que a idade é indeterminado, mas pode estar relacionada com a gravidade da bronquiolite por RSV durante a infância ou relacionadas com outros co-factores, tais como a atopia [ 6-8,89,101 ].

As crianças que têm sintomas persistentes de asma ou asma que se desenvolvem após a infecção por RSV têm geralmente outros factores de risco, tais como a asma, uma história de asma materno e níveis elevados de IgE [ 71,85,91,92,103-108 ]. Os resultados de um estudo prospectivo de coorte de recém-nascidos prematuros, 146 tratados com [palivizumab](#) e 171 sem tratamento, sugerem que o efeito da infecção por VSR em subsequente sibilância recorrente é independente da predisposição atópica [ 109 ]. RSV profilaxia diminuiu o risco de sibilância recorrente em crianças sem história familiar de atopia, mas não teve nenhum efeito em crianças de famílias atópicas. Precisamente como infecções de RSV são um factor de risco no desenvolvimento da asma ainda não foi estabelecida.

**Rinovírus** - rinovírus (vírus do resfriado comum) influencia o desenvolvimento de asma [ 5,71,73 ]. Estudos têm demonstrado que as crianças que sibilam com infecção por rinovírus têm maior risco de chiado recorrente e asma em idades três, cinco e seis [ 9,74,75 ]. Na verdade, outro estudo mostrou que sibilos com infecção por rinovírus durante os três primeiros anos de vida foi um fator de risco muito mais forte para a asma aos seis anos de idade do que sibilos com infecção por RSV ou sensibilização aeroalérgenos em uma coorte de nascimento de alto risco [ 5 ].

Factores do hospedeiro individuais, tais como os factores genéticos e atopia, provavelmente interagem com factores virais em pacientes susceptíveis, resultando num risco aumentado de desenvolver a asma. Especificamente, estudos sugerem que a sensibilização alérgica no primeiro ano de vida é o evento inicial que interage com infecções virais, particularmente por rinovírus, para promover o desenvolvimento da asma em crianças [ 73,110 ]. Esta interacção não parece ser bidirecional, desde chiado com uma doença viral não aumentou a taxa subsequente de sensibilização alérgica. No entanto, ainda não está claro se as infecções virais (HRV e RSV) desempenham papéis causais no desenvolvimento de asma ou são marcadores de indivíduos predispostos. (Veja "[Fatores de risco para a asma](#)".)

A evidência sugere que a susceptibilidade genética pode também desempenhar um papel. Variantes genotípicas nos lócus 17q21 estão associados com ambos os rinovírus chiado doenças na primeira infância eo desenvolvimento de asma nessas crianças [ 111 ]. Interações fortes com respeito a subsequente risco de asma foram demonstradas entre 17q21 genótipos e sibilância induzida por rinovírus. (Veja "[Genética da asma](#)" e "[fatores de risco para a asma](#)".)

**Outros vírus** - Os primeiros estudos que investigam a relação entre infecções na infância e atopia sugeriu que a exposição a certas infecções durante a primeira infância pode diminuir o risco de desenvolver asma. Como exemplos, um estudo da África Ocidental sugerem que a infecção do sarampo no início da vida podem reduzir o risco de atopia, enquanto um estudo japonês informou uma associação inversa entre as respostas positivas de tuberculina e atopia [ 103,112,113 ]. No entanto, estudos subsequentes não têm apoiado estas observações, relatando nenhuma associação entre a história do sarampo ou Bacillus Calmette-Guérin (BCG) a vacinação eo desenvolvimento de asma e doenças alérgicas [ 114-116 ].

Em relação ao vírus, algumas infecções respiratórias virais na infância podem, paradoxalmente, diminuir o desenvolvimento da asma. As crianças com irmãos mais velhos e crianças expostas a configurações de creches podem ser menos propensas a desenvolver asma, possivelmente porque eles são expostos a infecções virais mais em uma idade mais jovem [ 117-119 ]. No entanto, estes resultados são difíceis de interpretar, uma vez que estes estudos não distinguir entre infecções respiratórias superiores e inferiores e foram conduzidas antes de melhores métodos de detecção viral. Estes são distinções importantes, uma vez que sibilos com infecções do trato respiratório inferior, especialmente com HRV, carrega um risco maior para o desenvolvimento posterior de asma [ 5,70-72,120,121 ].

**ASMA complicada por infecção viral** - infecções respiratórias virais são um importante e provavelmente o mais comum, causa do aumento dos sintomas pulmonares em crianças e adultos com asma preexistente [ 71,73,87,88,90,120,122 ]. Rinovírus é o patógeno predominante identificado em crianças em idade escolar e doentes adultos com exacerbações agudas de asma. A infecção por rinovírus grupo C está associada com doença mais grave em crianças internadas por exacerbações de asma [ 123-125 ].

**As exacerbações da asma** - virais das vias respiratórias superiores (URIs infecções ou resfriados) são a causa mais freqüente de exacerbações de asma. Um estudo da comunidade, por exemplo, foi realizado para identificar o papel das infecções virais em exacerbações de asma em crianças de 9 a 11 anos de idade [ 67 ]. Neste estudo, 108 crianças foram acompanhadas por 13 meses, durante os quais episódios de sibilância foram documentadas e amostras nasais obtidas para cultura e reação em cadeia da polimerase análise (PCR) para o vírus. Foram observados os seguintes resultados:

- Os vírus foram detectados em mais de 80 por cento dos episódios de redução do fluxo de pico e respiração ofegante.
- Aumento de sintomas de asma ocorreram, geralmente dentro de 48 horas de desenvolvimento de uma infecção respiratória superior e persistiu por pelo menos duas semanas.
- O vírus mais comumente identificado foi rinovírus, representando cerca de 60 por cento das infecções e episódios de sibilância. Rinovírus pode contribuir para a morbidade da asma sazonal. Um terço a metade dos aparelhos respiratório semanal isolados obtidos de seis a oito crianças anos de idade com asma continha vírus detectável com 72 a 99 por cento dos vírus identificados como rinovírus humano (HRV) [ 12 ].

Um estudo mais subjetivo de 138 pacientes adultos com asma, verificou que os resfriados foram relatados durante a 80 por cento (223 de 280) dos episódios de chiado, aperto no peito, ou falta de ar, e 89 por cento (223 de 250) dos resfriados foram associados com sintomas de asma [ 67 ].

**Hospitalizações da asma** - infecções virais, com VFC em particular, são a principal causa do aumento das taxas de hospitalização por asma que são constantemente observados no final do verão e início do outono, em muitos países, incluindo os Estados Unidos, Canadá, México e Israel [ 121,126,127 ]. Como exemplo, um estudo canadense documentado que as internações de asma entre crianças em idade escolar aumentou de maneira previsível após o retorno à escola após as férias de verão e outras quebras [ 128 ]. Especificamente, um "September epidemia de asma" é observada nesta faixa etária durante a terceira semana do mês, com aumentos menores em admissões asma, dois dias depois em pré-escolares, e seis dias depois, em adultos, de acordo com a transmissão de infecções virais ( [figura 5](#) ).

Um pico semelhante em internações por asma causada por infecção por rinovírus é visto no hemisfério sul, em abril, o que também coincide com o início do ano lectivo [ 129 ]. Um pico do inverno é principalmente devido ao vírus respiratório sincicial (RSV) e um pico de mola é causado por ambos RSV e rinovírus.

**Susceptibilidade a infecção e gravidade** - Os doentes com asma não parecem ser mais suscetíveis à infecção por rinovírus do que os controles saudáveis. No entanto, eles parecem estar em maior risco de desenvolver sintomas do trato respiratório mais grave e prolongada inferiores com infecção. Isto foi ilustrado em um estudo de coorte longitudinal de 76 casais que coabitam, uma com e outra sem asma atópica [ 130 ]. Os participantes foram submetidos a avaliações seriadas tanto para os sintomas e evidência virológica de infecção. A asma não estava associada com um risco aumentado de infecção por rinovírus ou com a gravidade e duração dos sintomas do trato respiratório superior induzidas por vírus. Em contraste, aqueles com asma eram mais propensos a ter infecções do trato respiratório inferior com sintomas mais graves e prolongadas.

Em outro estudo, amostras respiratórias de crianças em idade escolar com exacerbações agudas de asma (casos) foram comparadas com crianças com asma bem controlada (controles) [ 131 ]. Infecção viral, infecção particularmente rinovírus, foi mais comum nos casos do que nos controles (63 versus 23 por cento, respectivamente).

## RESUMO

- As infecções respiratórias virais, particularmente com o vírus sincicial respiratório (RSV) e rinovírus humano (HRV), são as causas mais comuns de sibilância em lactentes e crianças jovens e eles têm influências importantes sobre o desenvolvimento da asma. Além disso, infecções virais, na maioria das vezes com o rinovírus, são as causas mais comuns de chiado ou aumento dos sintomas em pacientes com asma preexistente. (Veja "[Introdução](#)" acima.)
- Os vírus respiratórios interagem com factores do hospedeiro para promover sibilos e crise de asma induzida por vírus através de um número de mecanismos, incluindo aumento do recrutamento de células inflamatórias, a promoção da produção de citocina, aumento da inflamação alérgica, hiper-responsividade das vias aéreas e aumentada. (Veja "[Patogênese](#)" acima.)
- RSV é a causa mais comum de bronquiolite e sibilância em crianças <2 anos de idade. A exposição ao fumo do tabaco e redução da função pulmonar são fatores de risco associados à sibilância induzida por vírus nessa faixa etária. (Veja "[Chiado devido a uma infecção viral](#)" acima.)

- Chiado com infecções respiratórias virais, particularmente com RSV e HRV, são importantes preditores do desenvolvimento subsequente de asma. No entanto, não está claro se certas infecções respiratórias virais causar asma ou chiado se com estas infecções é um preditor de asma na infância. (Veja '[Desenvolvimento de asma](#)' acima.)
- As infecções respiratórias virais são um importante e provavelmente o mais comum, causa de aumento dos sintomas pulmonares em crianças e adultos com asma preexistente. Rinovírus é o patógeno predominante e o gatilho mais freqüente de exacerbações de asma induzida por vírus em pacientes com asma. Os pacientes com asma não parecem ser mais susceptíveis à infecção do que os controles saudáveis rinovírus. No entanto, eles estão em maior risco de desenvolver sintomas do trato respiratório mais grave e prolongada inferiores com infecção. (Ver '[A asma complicada por infecção viral](#)' acima).

Uso de UpToDate está sujeito ao [Acordo de Subscrição e Licença](#) .

#### Referências

1. Carroll KN, Hartert TV. O impacto da infecção viral respiratória sobre doenças sibilantes e exacerbações da asma. *Allergy Clin Immunol North Am* 2008; 28: 539.
2. Tan WC. Vírus em exacerbações de asma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:21.
3. MacDowell AL, Bacharier LB. Infecções desencadeantes da asma. *Allergy Clin Immunol North Am* 2005; 25:45.
4. Le Souëf PN. Interação gene-ambiente para o desenvolvimento de asma atópica: novos desenvolvimentos. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 123.
5. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. Sibilância doenças rinovírus no início da vida prever o desenvolvimento de asma em crianças de alto risco. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667.
6. Sigurs N, R Bjarnason, Sigurbergsson F, Kjellman B. respiratória bronquiolite vírus sincicial na infância é um importante fator de risco para asma e alergia na idade 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501.
7. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Bronquiolite severa vírus sincicial respiratório na infância e asma e alergia na idade de 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137.
8. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. O vírus sincicial respiratório no início da vida e risco de chiado e alergia por idade 13 anos. *Lancet* 1999; 354: 541.
9. Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, et al. Early-vida infecções virais respiratórias, sensibilização atópica e risco de desenvolvimento posterior de asma persistente. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1105.
10. Holt PG, Sly PD. Infecções virais e atopia na patogênese da asma: novas justificativas para a prevenção e tratamento da asma. *Nat Med* 2012; 18: 726.
11. Gem JE. Infecção respiratória viral eo link para a asma. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: S97.
12. Olenec JP, Kim WK, Lee WM, et al. Acompanhamento semanal das crianças com asma por infecções e doença durante estações frias comuns. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1001.
13. Palmenberg AC, Rathe JA, Liggett SB. A análise das sequências completas do genoma de rinovírus humano. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1190.
14. Becker S, Quay J, J. SOUKUP citocinas (factor de necrose de tumor, IL-6, e IL-8) por macrófagos respiratórias infectadas com vírus sinciciais humanos alveolares. *J Immunol* 1991; 147: 4307.
15. Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, D. Infecção orgulhoso de uma linha epitelial respiratório humano célula com rinovírus. A indução da libertação de citocinas e a modulação da susceptibilidade à infecção por exposição citocina. *J Clin Invest* 1995; 96: 549.
16. Becker S, Koren HS, Henke DC. A interleucina-8 na expressão epitélio nasal normal e a sua modulação por infecção com o vírus sincicial respiratório e citocinas factor de necrose tumoral, interleucina-1 e interleucina-6. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8:20.
17. Einarsson S, Panusak J, Zhu Z, et al. Estimulação vírus sincicial respiratório de interleucina-11 por células epiteliais das vias respiratórias e fibroblastos pulmonares. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 47.
18. Noé TL, S. Becker Sincicial Respiratório induzido pelo vírus da produção de citocinas por uma linha celular epitelial bronquial humano. *Am J Physiol* 1993; 265: L472.
19. Garofalo R, Mei F, Espelho R, et al. Infecção por vírus sincicial respiratório de células epiteliais do aparelho respiratório humano-regula a expressão de classe I do CPH por meio da indução de IFN-beta e IL-1 alfa. *J Immunol* 1996; 157: 2506.
20. Jackson DJ, Johnston SL. O papel dos vírus em exacerbações agudas de asma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1178.
21. Papi A, Stanciu LA, Papadopoulos NG, et al. Infecção por rinovírus induz complexo principal de histocompatibilidade de classe I e molécula co-estimuladora sobre a regulação positiva de células epiteliais respiratórias. *J Infect Dis* 2000; 181: 1780.
22. Douglas RG Jr, Alford BR, Couch RB. Biópsia nasal atraumática para estudos de infecção pelo vírus respiratório em voluntários. *Antimicrob Agents Chemother (Bethesda)* 1968; 8: 340.
23. Winther B, B Farr, Turner RB, et ai. O exame histopatológico e contagem de leucócitos polimorfonucleares na mucosa nasal durante os resfriados rinovírus experimentais. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984; 413: 19.
24. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, et al. A análise imunohistoquímica de biópsias nasais durante rinovírus resfriados experimentais. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1130.
25. Calhoun WJ, Dick CE, Schwartz LB, Busse WW. Um vírus do resfriado comum, rinovírus 16, potencializa a inflamação das vias aéreas após broncoprovocação antígeno segmentar em indivíduos alérgicos. *J Clin Invest* 1994; 94: 2200.
26. Lemanske RF Jr, Dick CE, Swenson CA, et al. Infecção respiratória superior rinovírus aumenta a hiper-reatividade das vias aéreas e reações asmáticas tardias. *J Clin Invest* 1989; 83: 1.
27. Avila PC, Abisheganaden JA, H Wong, et ai. Efeitos da inflamação alérgica da mucosa nasal, da gravidade do rinovírus 16 frio. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 923.
28. Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, et al. Lower inflamação das vias aéreas durante os resfriados rinovírus em condições normais e em indivíduos asmáticos. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 879.
29. Gem JE, Galagan DM, Jarjour NN, et al. Detecção de RNA de rinovírus em células das vias respiratórias inferiores durante a infecção induzida experimentalmente. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1159.
30. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, et al. Induzida por vírus hiper-responsividade das vias respiratórias e asma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1708.
31. Jarjour NN, Gem JE, Kelly EA, et al. O efeito de uma infecção experimental rhinovírus 16 em neutrófilos de lavagem brônquica. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1169.
32. Denlinger LC, Sorkness RL, Lee WM, et ai. Menor carga rinovírus das vias aéreas eo risco sazonal de exacerbação da asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1007.
33. Arnold R, Humbert B, Werchau H, et al. A interleucina-8, interleucina-6, e de necrose tumoral tipo I do receptor do factor solúvel libertar a partir de uma linha celular epitelial pulmonar humano (A549) expostos ao vírus sincicial respiratório. *Immunology* 1994; 82: 126.
34. Grünberg K, Timmers MC, Smits HH, et ai. Efeito da experimentais rinovírus 16 resfriados em hiperresponsividade brônquica à histamina e interleucina-8 no lavado nasal em indivíduos asmáticos in vivo. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:36.
35. Teran LM, Johnston SL, Schröder JM, et al. Papel da nasal interleucina-8 no recrutamento de neutrófilos e ativação em crianças com asma induzida por vírus. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1362.
36. Zhou S, Stark JM, Leikauf GD. A formação de leucotrieno B4: neutrófilos-interações de células epiteliais das vias respiratórias humanas. *J Appl Physiol (1985)* 1995; 78: 1396.
37. Fiedler MA, Wemke-Dollries K, Stark JM. O vírus sincicial respiratório de IL-8 aumenta a expressão do gene e a libertação de proteínas em células A549. *Am J Physiol* 1995; 269: L865.
38. Garofalo R, Kimpen JL, Welliver RC, Ogra PL. Desgranulação de eosinófilos no tracto respiratório durante a infecção pelo vírus sincicial respiratório naturalmente adquirida. *J Pediatr* 1992; 120: 28.
39. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, et al. Avaliação de patógenos virais e proteína catiônica eosinofílica em lavagens nasais formar lactentes sibilantes e crianças. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A362.
40. Seminario MC, Squillace D, Bardin PG, et al. Níveis de proteína básica principal eosinofílica aumentou em secreções nasais em infecção por rinovírus. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 259.
41. Volovitz B, Welliver RC, De Castro G, et al. A libertação de leucotrienos no tracto respiratório durante a infecção com o vírus sincicial respiratório: papel na doença obstrutiva das vias respiratórias. *Pediatr Res* 1988; 24: 504.
42. D orgulhoso, Gwaltney JM Jr, Hendley JO, et al. Aumento dos níveis de interleucina-1 são detectadas em secreções nasais de voluntários durante os resfriados rinovírus experimentais. *J Infect Dis* 1994; 169: 1007.
43. Noé TL, Henderson FW, IA Wortman et ai. A produção de citocinas em nasal infecção viral aguda respiratória superior da infância. *J Infect Dis* 1995; 171: 584.
44. Gem JE, Dick CE, Lee WM, et al. Rinovírus entra, mas não replicar dentro de monócitos e macrófagos das vias aéreas. *J Immunol* 1996; 156: 621.

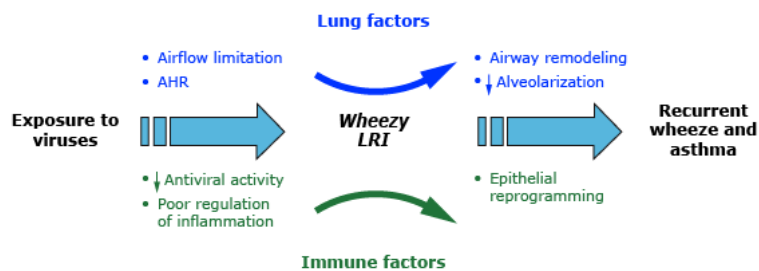
45. Roberts Jr NJ, Prill AH, Mann TN. A interleucina 1 e interleucina 1 inibidor da produção de macrófagos humanos expostos ao vírus da gripe ou vírus respiratório sincicial. O vírus sincicial respiratório é um potente indutor da actividade de inibidor. *J Exp Med* 1986; 163: 511.
46. Johnston SL, Papi A, Monick MM, Hunninghake GW. Rinovírus induzir a produção de interleucina-8 e ARNm de proteína em monócitos humanos. *J Infect Dis* 1997; 175: 323.
47. Gem JE, Busse WW. Papel das células T na asma induzida por vírus. In: A Genética da Asma, Liggett SB, Meyers DA (Eds), Marcel Dekker, New York 1996. p.39.
48. Gem JE, Vrtis R, Kelly EA, et al. Rinovírus produz activação não específica de linfócitos através de um mecanismo dependente de monócitos. *J Immunol* 1996; 157: 1605.
49. Riese RJ, Finn PW, Shapiro SD. Gripe e asma: aumentar a carga respiratória. *Nat Immunol* 2004; 5: 243.
50. D orgulhoso, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO. As cininas são gerados em secreções nasais durante os resfriados rinovírus naturais. *J Infect Dis* 1990; 161: 120.
51. Hsia J, Goldstein AL, Simon GL, et al. Periférico interleucina-2 de células mononucleares de sangue e a produção de interferão-gama, citotoxicidade, e blastogênese estimuladas por antígeno durante a infecção experimental rinovírus. *J Infect Dis* 1990; 162: 591.
52. Linden H, Greiff L, Andersson M, et al. Citocinas nasal na rinite alérgica e frio comum. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 166.
53. Levandowski RA, Horohov DW. Rinovírus induz células citotóxicas assassinas naturais semelhantes e alfa interferão em leucócitos mononucleares. *J Med Virol* 1991; 35: 116.
54. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Células epiteliais brônquicas asmáticos têm uma resposta imune inata deficiente à infecção por rinovírus. *J Exp Med* 2005; 201: 937.
55. Gem JE, Vrtis R, Grindle KA, et al. Relação de citocinas das vias aéreas superiores e inferiores para resultado de infecção por rinovírus experimental. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2226.
56. Brooks GD, Buchta KA, Swenson CA, et al. Rinovírus induzida por interferon-gama e capacidade de resposta das vias aéreas na asma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1091.
57. Contoli H, mensagem SD, Laza-Stanca V, et al. Papel do deficiente tipo III produção de interferon-lambda em exacerbações de asma. *Nat Med* 2006; 12: 1023.
58. Miller EK, Hernandez JZ, Wimmenauer V, et al. Um papel mecanicista para o tipo III IFN-λ1 em exacerbações de asma mediadas por rinovírus humanos. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 508.
59. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, et al. Linfopoietina de estroma tímico é libertado por células epiteliais humanas em resposta aos micróbios, trauma ou inflamação e potentemente activa mastócitos. *J Exp Med* 2007; 204: 253.
60. Kato A, S Favoreto Jr, Avila PC, Schleimer RP. TLR3- e citocina Th2-dependente produção de linfopoietina de estroma tímico em células epiteliais das vias respiratórias humanas. *J Immunol* 2007; 179: 1080.
61. Fryer AD, Jacoby DB. Parainfluenza danos infecção pelo vírus receptores muscarínicos M2 inibidores sobre nervos parassimpático pulmonares na cobaia. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 267.
62. Sorkness R, Clough JJ, Castleman WL, obstrução das vias aéreas Lemanske RF Jr. induzida por vírus e hiperresponsividade parassimpático em ratos adultos. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 28.
63. Skoner DP, Doyle WJ, EP Tanner, et ai. Efeito de rinovírus 39 (RV-39) infecção em parâmetros imunes e inflamatórias em indivíduos alérgicos e não alérgicos. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 561.
64. Welliver RC, Wong DT, Sun M, et al. O desenvolvimento de sincicial respiratório específico do vírus de IgE e à libertação de histamina nas secreções da nasofaringe após a infecção. *N Engl J Med* 1981; 305: 841.
65. Welliver RC, Wong DT, Middleton E Jr, et al. Papel da parainfluenza específico do vírus IgE na patogênese da garupa e chiado após a infecção. *J Pediatr* 1982; 101: 889.
66. Welliver RC, Kaul TN, Ogra PL. A aparência da IgE ligada à célula no epitélio do tracto respiratório após a infecção respiratória-sincicial-vírus. *N Engl J Med* 1980; 303: 1198.
67. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, et al. Estudo da comunidade de papel das infecções virais em exacerbações de asma em 9-11 anos de idade as crianças. *BMJ* 1995; 310: 1225.
68. Nicholson KG, J Kent, Irlanda DC. Vírus respiratórios e exacerbações da asma em adultos. *BMJ* 1993; 307: 982.
69. Shay DK, Holman RC, RD Newman, et al. Hospitalizações associadas a bronquiolite entre as crianças norte-americanas, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282: 1440.
70. Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Visitas ambulatoriais associada a bronquiolite e internações entre crianças indígenas americanos e nativos do Alasca - Estados Unidos, 1990-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 707.
71. Stark JM, Busse WW. Infecção por vírus respiratórios e hiper-reatividade das vias aéreas em crianças. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2:95.
72. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, et al. Rinovírus e vírus sincicial respiratório em crianças que necessitam de cuidados chiado emergência. IgE e eosinófilos análises. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 785.
73. Jackson DJ. O papel de infecções de rinovírus no desenvolvimento de asma infantil. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 133.
74. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. Rinovírus doenças durante a infância prever subsequente sibilância na infância. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 571.
75. Roberg KA, Sullivan-Dillie KT, Evans MD, et al. Sibilância doenças rinovírus graves durante a infância prever asma infantil em idade de 6 anos. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: S157 (Abstract).
76. Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, et ai. Infecções virais do trato respiratório e asma: o curso adiante. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1212.
77. Miller EK, Edwards KM, Weinberg GA, et al. Um novo grupo de rinovírus está associada a hospitalizações de asma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 98.
78. Lee WM, Kiesner C, Pappas T, et al. Um grupo diverso de rinovírus humanos não reconhecidas anteriormente são causas comuns de doenças respiratórias em crianças. *PLoS One* 2007; 2: e966.
79. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A pneumovírus humano recém-descoberto isolado de crianças com doença do trato respiratório. *Nat Med* 2001; 7: 719.
80. Boivin G, Abed Y, Pelletier G, et al. Recursos virológicos e manifestações clínicas associadas com metapneumovírus humano: uma nova paramixovírus responsáveis por infecções do trato respiratório-agudas em todas as faixas etárias. *J Infect Dis* 2002; 186: 1330.
81. Edwards KM, Thompson J, J Paolini, Wright PF. Infecções de adenovírus em crianças pequenas. *Pediatrics* 1985; 76: 420.
82. Esper F, Weibel C, D Ferguson, et al. A evidência de um coronavírus humano novo que está associado com doença do tracto respiratório em bebês e crianças pequenas. *J Infect Dis* 2005; 191: 492.
83. Foulongne V, Rodière M, Segondy M. Bocavírus Humano em crianças. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 862.
84. Mansbach JM, vírus respiratórios Camargo Jr. CA em bronquiolite e sua ligação com sibilância recorrente e asma. *Clin Lab Med* 2009; 29: 741.
85. Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. Vírus como precipitantes de sintomas de asma. I. Epidemiologia. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325.
86. Shirakawa T, Enomoto t, Shimazu S, Hopkins JM. A associação inversa entre as respostas de tuberculina e desordem atópica. *Ciência* 1997; 275: 77.
87. Bardin PG, Johnston SL, Pattermore PK. Vírus como precipitantes de sintomas de asma. II. Fisiologia e mecanismos. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 809.
88. Sterk PJ. Hiperresponsividade das vias aéreas induzida por vírus no homem. *Eur Respir J* 1993; 6: 894.
89. Gem JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Efeitos de infecções respiratórias virais no desenvolvimento pulmonar e asma na infância. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 668.
90. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et ai. Fatores de risco para sibilância aguda em bebês e crianças: vírus, fumo passivo, e anticorpos IgE para os alérgenos inalantes. *Pediatrics* 1993; 92: 535.
91. Martínez FD, Morgan WJ, Wright AL, et al. Diminuição da função pulmonar como fator predisponente para sibilância doença respiratória em recém-nascidos. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112.
92. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asma e chiado no peito nos primeiros seis anos de vida. Os Associates Médico de Saúde Grupo. *N Engl J Med* 1995; 332: 133.
93. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. Função das vias aéreas pobres na primeira infância ea função pulmonar por idade 22 anos: um estudo de coorte longitudinal não selectivo. *Lancet* 2007; 370: 758.
94. Chong Neto HJ, Rosário N, Solé D, fatores Mallol J. Associados para sibilância recorrente na infância. *Allergy* 2010; 65: 406.
95. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, et ai. Rinovírus-induzida sibilância na infância - o primeiro sinal de asma na infância? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 66.
96. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Faça infecções virais do início da vida causar asma? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1202.
97. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. Temporada de bronquiolite infantil e estimativas de risco e ónus da asma infantil subsequente. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 964.
98. Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al. A evidência de um papel causal da infecção pelo vírus do inverno durante a infância na asma infantil. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1123.
99. Bartlett NW, McLean GR, Chang YS, Johnson SL. Genética e epidemiologia: asma e infecção. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 395.

100. Gem JE. Rinovírus eo início da asma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:73.
101. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asma e alergias padrões com mais de 18 anos após bronquiolite RSV grave no primeiro ano de vida. *Thorax* 2010; 65: 1045.
102. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. O vírus sincicial respiratório e sibilância recorrente em lactentes prematuros saudáveis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1791.
103. Shaheen SO. A mudança dos padrões de infecção na infância eo aumento das doenças alérgicas. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 1034.
104. Cypcar D, Busse WW. Papel de infecções virais em asma. *Allergy Clin Immunol North Am* 1993; 13: 745.
105. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Asma e anticorpos imunoglobulina E depois sincicial respiratório bronquiolite viral: um estudo prospectivo de coorte com controles pareados. *Pediatrics* 1995; 95: 500.
106. Cogswell JJ, Halliday DF, Alexander JR. Infecções respiratórias no primeiro ano de vida em crianças em risco de desenvolver atopia. *Br Med J (Clin Res Ed)* de 1982; 284: 1011.
107. Welliver RC. RSV e asma crônica. *Lancet* 1995; 346: 789.
108. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinantes da asma grave após bronquiolite vírus sincicial respiratório. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 91.
109. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, et al. O efeito do vírus sincicial respiratório em subsequente sibilância recorrente em atópica e crianças não atópicas. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 256.
110. Jartti t, Kuusipalo H, Vuorinen T, et al. Sensibilização alérgica está associada com rinovírus-, mas não outra a vírus, sibilância em crianças. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1008.
111. Çalıřkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, et al. Rinovírus quadro asmático e risco genético de asma na infância precoce. *N Engl J Med* 2013; 368: 1398.
112. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, vacinação e desenvolvimento de atopia Scheynius A. No início BCG. *Lancet* 1997; 350: 400.
113. Shaheen SO, Aaby P, Salão AJ, et al. Sarampo e atopia na Guiné-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792.
114. Paunio M, Heinanen OP, Virtanen M, et al. Doenças de história sarampo e atópicas: a população com base estudo transversal. *JAMA* 2000; 283: 394.
115. Grüber C, Kulig H, Bergmann R, et al. Hipersensibilidade retardada à tuberculina, o total de imunoglobulina E, sensibilização específica, e atópica manifestação em crianças primeiros Bacilo Calmette-Guérin-vacinados e não vacinados longitudinalmente seguiram. *Pediatrics* 2001; 107: E36.
116. Krause TG, Hviid A, Koch A, et al. Vacinação com BCG e risco de atopia. *JAMA* 2003; 289: 1012.
117. von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, et al. Teste cutâneo e número de irmãos. *BMJ* 1994; 308: 692.
118. Strachan DP. A febre do feno, higiene e tamanho do agregado familiar. *BMJ* 1989; 299: 1259.
119. Strachan DP, Harkins LS, Johnston ID, Anderson HR. Antecedentes de infância de sensibilização alérgica em adultos jovens britânicos. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 6.
120. Tan WC, Xiang X, Qiu D, et al. Epidemiologia dos vírus respiratórios em pacientes hospitalizados com asma quase fatal, exacerbações agudas de asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. *Am J Med* 2003; 115: 272.
121. Bates DV, Baker-Anderson M, Sizto R. Asma ataque periodicidade: um estudo dos atendimentos de emergência do hospital em Vancouver. *Environ Res* 1990; 51:51.
122. Johnston SL, Bardin PG, Pattermore PK. Vírus como precipitantes de sintomas de asma. III. Rinovírus: biologia molecular e perspectivas para futuras intervenções. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 237.
123. Bizzintino J, Lee WM, IA Laing, et al. Associação entre rinovírus C e gravidade da asma aguda em crianças humano. *Eur J Respir* 2011; 37: 1037.
124. Mak RK, Tse LY, WY Lam, et ai. O espectro clínico das infecções por rinovírus humanos em crianças hospitalizadas Hong Kong. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 749.
125. Iwane MK, MM Prill, X Lu, et al. Espécies rinovírus humanos associados a internações hospitalares por doença respiratória aguda em crianças jovens norte-americanos. *J Infect Dis* 2011; 204: 1702.
126. Weiss KB. Tendências sazonais em US internações e mortalidade por asma. *JAMA* 1990; 263: 2323.
127. Kimes D, E Levine, Timmins S, et al. Dinâmica temporal de departamento de emergência e internações hospitalares de pacientes asmáticos pediátricos. *Environ Res* 2004; 94: 7.
128. Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, et al. A epidemia de setembro de internações por asma: crianças em idade escolar como vetores de doenças. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 557.
129. Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, et ai. Vírus e bactérias atípicas associadas com exacerbações de asma em crianças hospitalizadas. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 619.
130. Come JM, Marshall C, Smith S, et al. Frequência, gravidade e duração das infecções por rinovírus em indivíduos asmáticos e não-asmáticos: um estudo de coorte longitudinal. *Lancet* 2002; 359: 831.
131. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, et ai. Prevalência de infecções respiratórias virais em crianças com asma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 314.

Tópico 535 Versão 17.0

## GRÁFICOS

## Os vírus e fatores do hospedeiro



Vírus interagir com factores de susceptibilidade de acolhimento para promover chiado recorrente e desenvolvimento da asma. A natureza destas interacções estão ambos os vírus e específica para a idade. As interacções entre pulmão e factores imunes desempenham um papel na determinação da gravidade das infecções virais e os resultados a longo prazo.

AHR: hiperresponsividade das vias aéreas; LRI: infecção do trato respiratório inferior.

Reproduzido de: Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF. Efeitos de infecções respiratórias virais no desenvolvimento pulmonar e asma na infância. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 668. Copyright © 2005. Ilustração usada com a permissão da Elsevier Inc. Todos os direitos reservados.

Graphic 58691 Versão 2.0

**Potenciais mecanismos de obstrução das vias aéreas induzida por vírus e asma**

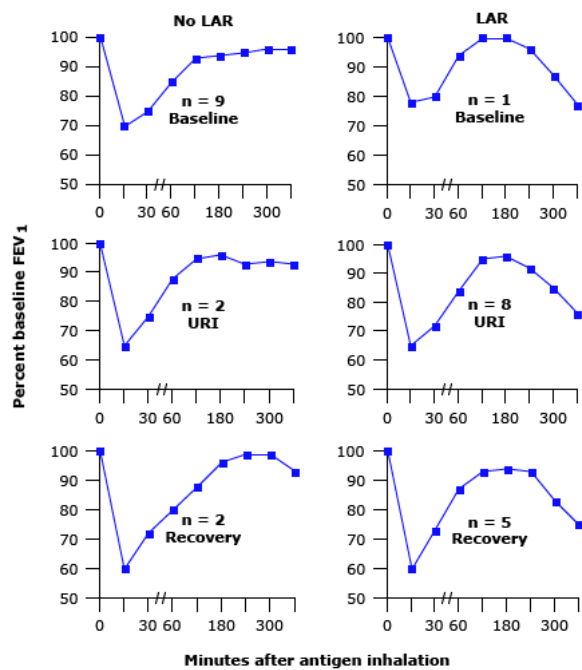
<b>Responsividade das vias aéreas aumentada</b>
O aumento da sensibilidade
O aumento da resposta máxima
<b>Mecanismos de controle neural alterados</b>
Sinal eferente parassimpático reforçada
A diminuição da função do receptor M2
Factores independentes M2-
Fibras C sensoriais
Liberação de neuropeptídeos aumentou
Perda de endopeptidase neutra
Adrenérgico defeituoso, as respostas não colinérgico
A diminuição da produção de óxido nítrico
<b>Geometria das vias aéreas pequenas alterada</b>
Espessamento da parede das vias aéreas
Tapar do lúmen
A secreção de muco
Os detritos celulares
<b>Inflamação das vias respiratórias aumentou</b>
Respostas imunitárias não específicas
Células epiteliais
As células endoteliais
Os macrófagos e monócitos
Granulócitos
As respostas das células T à infecção viral
Antigen independente
Antígeno específico

Redesenhado a partir de: *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1708.

Graphic 75402 Versão 4.0



## Rinovírus e reação asmática tardia



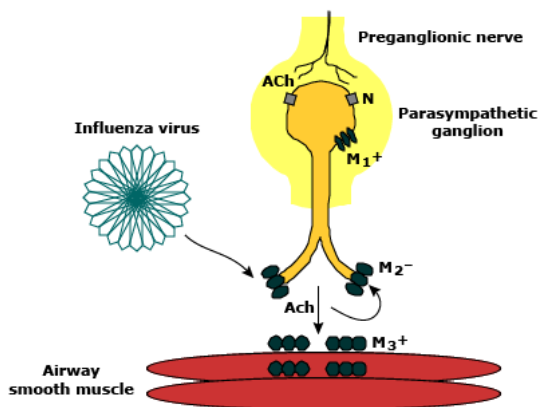
Uma comparação de FEV<sub>1</sub> resposta com ambrósia inalada em pacientes sem (coluna da esquerda) e com (coluna da direita) LAR no início do estudo (painel superior) durante o rinovírus aguda URI (painel do meio) e após a recuperação (painel inferior). Apenas 1 dos 10 pacientes tiveram um LAR na linha de base versus 8 de 10 durante URI aguda (painel do meio).

FEV<sub>1</sub> : volume expiratório forçado no primeiro segundo; LAR: reação asmática tardia; URI: infecção respiratória superior.

Redesenhado a partir de: Lemanske RF, Dick CE, Swenson CA, et al. *J Clin Invest* 1989; 83: 1.

Graphic 79.253 Versão 3.0

## Papel do sistema colinérgico na asma



A acetilcolina é liberada a partir de nervos colinérgicos pré-ganglionares e age sobre os receptores nicotínicos dos neurônios ganglionares parassimpáticos. M<sub>1</sub> receptores nos gânglios facilita a neurotransmissão. M<sub>2</sub> receptores de feedback são receptores inibitórios nas terminações nervosas pós-ganglionares. A sua estimulação inibe a liberação de ACh. Estimulação de M<sub>3</sub> receptores no músculo liso das vias aéreas provoca broncoconstrição. Efeitos virais, que podem induzir a asma, podem incluir a inibição de H<sub>2</sub> - ACh ligação do receptor.

ACh: acetilcolina; N: receptor nicotínico; M<sub>1</sub> : muscarínico do receptor de tipo 1; H<sub>2</sub> : Tipo de receptor muscarínico 2; M<sub>3</sub> : tipo de receptor muscarínico 3. M<sub>1</sub> e M<sub>3</sub> receptores têm estimuladores (+) efeitos broncoconstritores, enquanto que M<sub>2</sub> receptores inibitórios - têm efeitos (-).

Graphic 82.258 Versão 3.0

**As causas de sibilância em crianças**

<b>Agudo</b>	<b>Crônica ou recorrente</b>
Asma	<b>Anormalidades estruturais</b>
Bronquiolite	Tracheo-broncomalácia
Bronquite	Compressão vascular / anéis
Laringotraqueobronquite	Estenose traqueal / teias
Traqueíte bacteriana	As lesões císticas / massas
Aspiração de corpo estranho	Tumores / linfadenopatia
Corpo estranho esofágico	Cardiomegalia
	<b>Anormalidades funcionais</b>
	Asma
	Refluxo gastroesofágico
	A aspiração recorrente
	Fibrose cística
	Imunodeficiência
	Discinesia ciliar primária
	Displasia broncopulmonar
	Corpo estranho retido (traquéia e esôfago)
	Bronquiolite obliterante
	Edema pulmonar
	Disfunção das cordas vocais
	Doença intersticial pulmonar

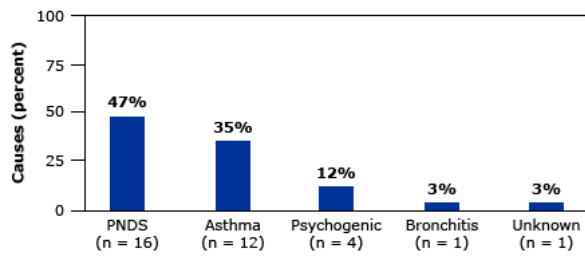
Graphic 67370 Versão 3.0

**Causas de sibilância com base no local anatômico de obstrução**

<b>Obstrução das vias aéreas superiores extratorácicas</b>	<b>Obstrução das vias aéreas superiores intratorácicas</b>	<b>Obstrução das vias aéreas inferiores</b>
Síndrome do gotejamento pós-nasal	Estenose traqueal	Asma
Paroxística movimento das cordas vocais	Aspiração de corpo estranho	Doença de obstrução pulmonar crônica
Amígdalas hipertrofiadas	Tumores benignos de vias aéreas	Edema pulmonar
Supraglotite	Malignidades	Aspiração
Edema de laringe	Bócio intratorácico	Embolia pulmonar
Laringostenose	Traqueobroncomegalia	Bronquiolite
Granuloma pós-extubação	Traqueomalacia adquirida	Fibrose cística
Abscesso retrofaríngeo	Herpética traqueobronquite	Síndrome carcinóide
Tumores benignos de vias aéreas	Arco aórtico à direita em frente e verso	Bronquiectasias
Anafilaxia		Linfangite carcinomatosa
Malignidade		Infecções parasitárias
Obesidade		
Klebsiella rinoscleroma		
Tecidos moles supraglótica móvel		
Policondrite recidivante		
Laringocele		
Arytenoid movimento anormal		
Vocal hematoma cabo		
Bilateral paralisia das cordas vocais		
Artrite cricoaritenóidea		
Granulomatose com poliangeíte (Wegener)		

Graphic 67.704 Versão 6.0

### Spectrum e frequência das causas de sibilância

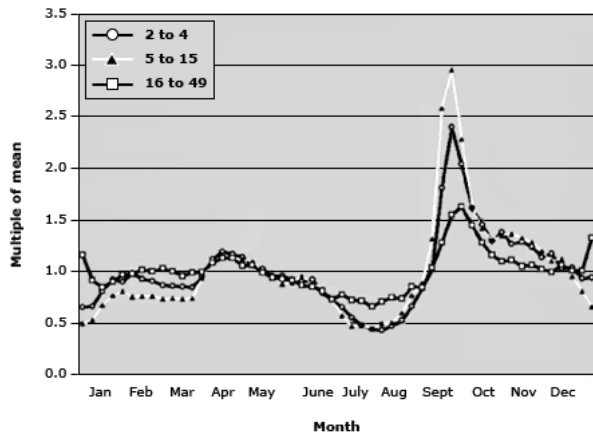


Spectrum e frequência das causas de sibilância em pacientes encaminhados a uma clínica pulmonar.

%; Por cento; PNDS: síndrome de gotejamento pós-nasal.

Graphic 73.019 Versão 2.0

**O número de internações de asma por faixa etária (em múltiplos da média) no Canadá representada graficamente pela semana do ano**



Reproduzido de: Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, et al. A epidemia de setembro de internações por asma: Alunos como vetores de doenças. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 557. Copyright © 2006. Ilustração usada com a permissão da Elsevier Inc. Todos os direitos reservados.

Graphic 60106 Versão 2.0

## Divulgações

**Divulgação:** **Sujani Kakumanu, MD** . Nada de divulgar **Gregory Redding, MD** nada a revelar.  
**Robert A Madeira, MD** Grant / Investigação / Clínica Apoio Julgamento: DBV [Alergia alimentar].  
Consultor / Advisory Boards: Sanofi [A alergia alimentar (epinefrina)]; Stallergenes [A rinite alérgica (Sweet vernal / pomar / perene centeio / timothy / Kentucky Blue Grass pólen misturado extrato de alérgeno - via sublingual)]. **Elizabeth tepas, MD, MS** nada a revelar.

Colaborador divulgações são revisadas para conflitos de interesse por parte do grupo editorial. Quando encontrado, estes são abordados por habilitação por meio de um processo de revisão multi-nível, e através de requisitos para referências a serem fornecidas para suportar o conteúdo. Apropriadamente conteúdo referenciado é exigido de todos os autores e devem estar em conformidade com as normas UpToDate de prova.

**Conflito de política de juros**