



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS

INSTITUTO BIOMÉDICO – IB

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA – DMP

ARTHUR GOMES REZENDE

**INFECÇÃO POR RINOVÍRUS HUMANO (HRV):
RESPOSTA IMUNE HOSPEDEIRA E
FAVORECIMENTO DE PNEUMONIA POR
*Streptococcus pneumoniae***

Rio de Janeiro

2016

ARTHUR GOMES REZENDE

INFECÇÃO POR RINOVÍRUS HUMANO (HRV): RESPOSTA IMUNE HOSPEDEIRA
E FAVORECIMENTO DE PNEUMONIA POR *Streptococcus pneumoniae*

Monografia apresentada junto ao curso de Biomedicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, na área de concentração de Imunologia, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Carolina Bordallo Bittencourt

Rio de Janeiro

2016

REZENDE, Arthur Gomes

Infecção por rinovírus humano (HRV): resposta imune hospedeira e favorecimento de pneumonia por *Streptococcus pneumoniae* / Arthur Gomes Rezende – Rio de Janeiro, 2016.

71 f.

Monografia – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Instituto Biomédico, 2015.

Orientadora: Profa. Dra. Vera Carolina Bordallo Bittencourt

1. Rinovírus 2. *Streptococcus pneumoniae* 3. Co-infecção

I. Bacharel

ARTHUR GOMES REZENDE

INFECÇÃO POR RINOVÍRUS HUMANO (HRV): RESPOSTA IMUNE HOSPEDEIRA
E FAVORECIMENTO DE PNEUMONIA POR *Streptococcus pneumoniae*

Monografia apresentada junto ao curso de Biomedicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, na área de concentração de Imunologia, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: _____ de _____ de 2016

BANCA EXAMINADORA

Dra. Vera Carolina Bordallo Bittencourt

Dr. Rafael Braga Gonçalves

MSc. Cíntia da Silva Mello

“O que for, quando for, é que será o que é.”

Quando chegar a primavera – Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

À minha família que mesmo sem compreender completamente o papel de um biomédico sempre me apoiou sem hesitar. À minha mãe, Ana Lucia, que é exemplo de guerreira, e sem a qual eu jamais teria chegado onde cheguei. Aos meus irmãos, Rafael e Rodrigo, não só pelo apoio e pela paciência, mas pelo exemplo de como o trabalho feito com dedicação nos leva longe. Ao meu padrasto, Marcelo, que foi um verdadeiro pai nas horas de necessidade. Às minhas cunhadas maravilhosas, Danielle e Alexia, que muito além disso, são motivo de alegria e fonte de inspiração. Em especial, à minha avó, Maria Lucia, minha “Rá”, que fez da educação dos netos uma prioridade acima de qualquer outra, e que me ensinou a apreciar as coisas boas da vida.

Aos meus amigos do Centro Acadêmico Raphael Trindade, Alexandre, Alice, Aline, Cristiane, Daniely, Isabel, Joana, João, Lana, Luisa Carreiro, Luiza Costa e Nathalie, que me ensinaram o real significado das palavras “por opção, de coração”.

Aos meus “colegas” de bancada, Amanda, Ayke, Bárbara, João, Laís, Letícia, Luiza, Rejane, Tamires, por fazerem dos dias no laboratório dias mais felizes, pelo apoio sem fim e pela torcida até o último minuto. Em especial, às minhas amigas, Alice, Aline, Bruna, Isabel e Joana, pelos ouvidos, pela ajuda sempre presente e por todos os ensinamentos passados. Não teria chegado tão longe não fosse com vocês ao meu lado.

A todos os amigos da Biomedicina UNIRIO, pela companhia, pelas risadas, pelos momentos que jamais vou esquecer e por acreditarem na minha capacidade, mesmo quando eu duvidava dela.

Ao professor Rafael Braga Gonçalves, que sem pensar duas vezes abriu as portas do próprio laboratório para que alunos da UNIRIO não precisassem parar de produzir conhecimento.

Aos professores da disciplina de microbiologia, por me receberem em seus laboratórios como a um deles. Em especial, ao professor Renato Geraldo da Silva Filho, por todo auxílio e toda torcida, que verdadeiramente fazem o trabalho valer ainda mais a pena.

À professora Landi Veive, pelo apoio, pela ajuda e por todas as dúvidas sanadas.

À minha orientadora, professora Vera Carolina Bordallo Bittencourt, pelo voto de confiança, pela porta sempre aberta, pelo carinho, pelos ensinamentos e por me passar parte dessa paixão em ser pesquisador.

Aos membros da banca examinadora pela disponibilidade e pela contribuição com essa etapa tão importante da minha formação.

A todos aqueles que fizeram desse trabalho possível. A vocês o meu muito obrigado!

RESUMO

Infecções do trato respiratório são importante problema da saúde pública mundial causando as doenças mais comuns em seres humanos. Muitos microorganismos estão implicados nessas infecções, mas os vírus e as bactérias são os patógenos mais frequentemente associados. Dentre as infecções do trato respiratório, destaca-se o resfriado comum, como a doença infecciosa que mais acomete seres humanos. Apesar de ser considerada uma doença autolimitada e de baixo risco, o resfriado comum é responsável por altos custos econômicos e de qualidade de vida, especialmente nos extremos etários. O resfriado comum pode ser causado por um grupo heterogêneo de vírus, mas tem como principal agente etiológico o rinovírus humano (HRV). As interações entre vírus e bactérias na patogênese das infecções do trato respiratório já foram extensamente discutidas na literatura, e dentre os mecanismos virais que favorecem infecções bacterianas posteriores destacam-se as alterações epiteliais induzidas pelos vírus, o aumento da expressão de receptores de superfície utilizados durante o processo de aderência e internalização bacteriana, e a capacidade de modular o sistema imunológico do hospedeiro, comprometendo as respostas imunes. O HRV, como tantos outros microorganismos, possui mecanismos que visam evadir o sistema imunológico para assim alcançar o objetivo de se replicar e se disseminar. Apesar desses mecanismos favorecerem infecções bacterianas subseqüentes de uma maneira geral, estudos demonstram existir uma associação entre infecções pelo rinovírus humano e infecções bacterianas subseqüentes causadas por *S. pneumoniae*, o principal agente etiológico associado aos quadros de pneumonia adquirida na comunidade. O presente estudo teve como objetivo avaliar a literatura científica disponível a fim de propor associações entre as alterações imunológicas induzidas pelo HRV e o aumento da susceptibilidade à infecção pneumocócica em especial. Através dessa análise identificamos que a capacidade do rinovírus humano de alterar as funções acessórias de células do sistema imune, de interferir nas vias de sinalização que resultam na produção de interferons do tipo I e de aumentar a expressão de receptores do fator de agregação plaquetária são prováveis mecanismos implicados no favorecimento das infecções por *S. pneumoniae*.

Palavras-chave: Rinovírus, *Streptococcus pneumoniae*, co-infecção

ABSTRACT

Respiratory tract infections are a major problem on public health worldwide, causing the most common diseases in human beings. Many microorganisms are involved in these infections, but viruses and bacterias are the pathogens most frequently associated. Among the respiratory tract infections, the common cold stands out, the most common infectious disease in human beings. In spite of being considered an auto limited and a low-risk disease, the common cold is responsible for high economic and life quality costs, especially on age extremes. A heterogeneous group of viruses may cause the common cold, but it has, as it's mainly etiological agent the human rhinovirus (HRV). The interactions between viruses and bacterias on the pathogenesis of respiratory tract infections has already been extensively discussed in literature, and among the viral mechanisms that favour subsequent bacterial infections the epithelial alterations induced by the viruses, the upregulation of surface receptors utilized by bacterias during their adherence and internalization processes, and the capacity to modulate the host's immune system, compromising the immune responses, stands out. The HRV, like many others microorganisms, possess mechanisms that intends to evade the immune system, so it can achieve its aim of replication and spread. Although these mechanisms favour subsequent bacterial infections in general, studies demonstrate the existence of an association between infections caused by human rhinovirus and subsequent bacterial infection caused by *Streptococcus pneumoniae*, the mainly etiological agent associated to cases of community-acquired pneumonia. The aim of this study was to evaluate the available scientific literature in order to propose which mechanisms the HRV possess that favour pneumococcal infection in particular. Through this evaluation we identified that the capacity of the human rhinovirus in altering the accessory functions of the immune system cells, the disrupting of the pathways that results in the production of type I interferons, and the up-regulation of the expression of PAF-R, are the mechanisms that most likely positively affects *S. pneumoniae* infections.

Keywords: Rhinovirus, *Streptococcus pneumoniae*, coinfection

LISTA DE ABREVIATURAS

AdV – Adenovírus

Flu – Vírus influenza

HBoV – Bocavírus humano

hMPV – Metapneumovírus humano

HRV – Rinovírus humano

HRSV – Vírus sincicial respiratório humano

ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular 1

IFNs – Interferons

Ig – Imunoglobulina

IL – Interleucina

IRF – Fator de Resposta a Interferon

ISG – Genes estimulados por Interferon

JAK – Janus quinase

LDLR – Receptor de lipoproteína de baixa densidade

LPS – Lipopolissacarídeo

LTA – Ácido lipoteicóico

MDA-5 - *Melanoma differentiation-associated protein 5*

NFκB – Fator nuclear kappa B

NO – Óxido nítrico

NOS – Óxido nítrico sintetase

NOD – Receptores do tipo NOD

PIV – Vírus parainfluenza

PLY – Pneumolisina

PRRs – Receptores de padrões moleculares

RIG-1 – *Retinoic acid inducible gene 1*

SARS-CoV – Coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave

STAT – *Signal transducers and activators of transcription*

TLR – Receptores do tipo Toll

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Esquema de interação entre HRV e epitélio do hospedeiro.....	18
Figura 2 – Esquema da vida de produção de IFNs do tipo I.....	24

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
1.1 – Infecções do Trato Respiratório.....	13
1.2 – O resfriado comum.....	15
1.3 – Rinovírus Humano (HRV).....	18
1.4 – Resposta imune ao rinovírus.....	23
1.5 – <i>Streptococcus pneumoniae</i>	28
1.6 – Resposta Imune ao <i>Streptococcus pneumoniae</i>	30
1.7 – Infecções mistas/co-infecções entre vírus e bactérias.....	35
2 – OBJETIVO	37
3 – METODOLOGIA	37
4 – DESENVOLVIMENTO	38
4.1 – Impacto do rinovírus humano na imunidade e favorecimento de infecções bacterianas.....	41
4.2 – Favorecimento de infecções pneumocócicas pelo rinovírus humano.....	49
5 – COMENTÁRIOS	54
6 – REFERÊNCIAS	54

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Infecções do Trato Respiratório

Infecções do Trato Respiratório causam as doenças mais comuns em seres humanos (FENDRICK et al., 2003). Todas as classes de microrganismos, incluindo vírus, bactérias, fungos, parasitas e protozoários tem a capacidade de infectar o trato respiratório, mas apenas certos vírus e bactérias são considerados causas comuns. Os mesmos agentes causam infecções ao redor do mundo, e a incidência total de infecções respiratórias é similar nas diversas regiões. No entanto, a severidade dessas infecções é largamente maior em crianças de países em desenvolvimento, especialmente em função dos fatores de risco elevados que esses países apresentam (DENNY, 1995). Os vírus são os principais agentes infecciosos envolvidos nas infecções do trato respiratório superior, com menos de 10% dos casos sendo causados por bactérias (DENNY, 1995).

Vírus respiratórios tais como o rinovírus humano (HRV-A, B e C), o vírus sincicial respiratório humano (HRSV-A e B), os vírus influenza (FluA, B e C), os vírus parainfluenza (PIV-1, 2, 3, 4A e 4B), os coronavírus humano (229E, HKU1, NL63 e OC43), os adenovírus (AdV), o Bocavírus humano (Boca; HBoV), os poliomavirus (KI e WU) e, mais recentemente, o metapneumovírus humano (hMPV), são plenamente reconhecidos como agentes causais de infecções do trato respiratório (ESSA et al., 2015).

Em países desenvolvidos ou industrializados, infecções dos tratos respiratórios superior e inferior são importantes causas de incapacitação e de afastamento tanto de escolas e quanto de ambientes de trabalho, tendo, no entanto, poucos casos de fatalidade em indivíduos imunocompetentes, com exceção de epidemias causadas pelo vírus influenza e infecções pelo vírus respiratório sincicial humano (HRSV) (SANTOS, 2015). Nos países em desenvolvimento, o mesmo cenário de incapacitação e absentismo se repete, no entanto, as infecções do trato respiratório nesses países configuram a principal causa de morte de crianças com menos de cinco anos de idade (DENNY, 1995), contribuindo com cerca de 4,5 milhões de mortes por ano (SANTOS, 2015). Nos Estados Unidos da América, as infecções causadas pelo rinovírus humano, principal agente causal do resfriado comum e causa mais comum de doenças agudas do trato respiratório, é associado com pelo menos 5

hospitalizações dentre 1000, em crianças até cinco anos de idade (RUUSKANEN; WARIS; RAMILO, 2013). Em países em desenvolvimento, os agentes virais são identificados em cerca de 3 a 40% dos quadros de infecção respiratória, e contribuem com cerca de 6 a 21% dos óbitos causados por essas infecções (SANTOS, 2015).

Dados de 2002, sugeriam que nos Estados Unidos da América, os custos diretos e indiretos com infecções do trato respiratório alcançavam o valor de cerca 25 bilhões de dólares. (BERTINO, 2002). Estudos posteriores apresentam estimativas ainda mais alarmantes onde, devido às infecções virais do trato respiratório não relacionadas ao vírus influenza, a maior parte delas causadas pelos rinovírus, são gastos cerca de 40 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos, dos quais mais de 20 bilhões apenas pelas perdas de dias de trabalho (FENDRICK et al., 2003). Outro estudo realizado em 2003 estimou que o gasto total em medicamentos para o resfriado comum nos Estados Unidos já ultrapassava o montante de 4 bilhões de dólares, sendo cerca de 1,1 bilhão de dólares gastos apenas em prescrições inapropriadas de antibióticos (GERN, 2010).

Dados coletados entre os anos de 2006 e 2012 em diversas regiões do território brasileiro informam a percentagem média de circulação de diversos vírus respiratórios causadores de quadros tais como os de gripe, resfriado, faringite, bronquite, bronqueolite e pneumonia. Os três mais circulantes são o HRSV, contribuindo com 24,3%, o rinovírus humano, com 20,1% e o metapneumovírus humano (HMPV) com cerca de 9,8% de circulação média (SANTOS, 2015).

Infecções agudas do trato respiratório são um problema maior para os mais jovens e os idosos. Todas as infecções respiratórias são mais frequentes e mais graves em crianças, como indicado por um envolvimento mais frequente do trato respiratório inferior. A severidade dessas infecções em idosos também caracteriza um sério problema, visto que essas infecções são uma das principais causas de morbidade e óbito nessa parcela da população (DENNY, 1995).

1.2 – O resfriado comum

O resfriado comum, condição identificada na Classificação Internacional de Doenças como Infecção Aguda do Trato Respiratório Superior, e mais especificamente como nasofaringite aguda (CID 10 J00), é a mais frequente doença infecciosa a acometer seres humanos (WAT, 2004)

O resfriado comum é, no entanto, um grupo heterogêneo de doenças causadas por uma numerosa quantidade de vírus que pertencem a diversas famílias (HEIKKINEN; JÄRVINEN, 2003), e que é caracterizado por manifestações clínicas não-específicas que incluem dor de garganta, tosse, espirros, rinorréia, estado febril, mal-estar, dor de cabeça, mialgia, entre outros (TURNER, 1997; HENDLEY, 1998; MACKAY, 2008; MILLER; MACKAY, 2013; SANTOS, 2015). Vale destacar ainda, que nenhum desses sintomas é patognomônico para os vírus causadores do resfriado comum, cabendo aos diagnósticos laboratoriais a definição e confirmação da presença do agente causal do quadro (MACKAY, 2008) .

Resfriados ocorrem com grande frequência durante toda a infância e toda a vida adulta. Um dos aspectos que influênciam largamente essa frequência é o amplo número de vírus que podem gerar o quadro de resfriado comum e a capacidade destes em promover uma imunidade duradoura.

Alguns dos vírus causadores do resfriado comum são capazes de infectar um indivíduo repetidas vezes, sem gerar imunidade a posteriores reinfecções, enquanto outros possuem a capacidade de infectar o indivíduo uma única vez, gerando, no entanto, uma resposta imune que é sorotipo-específica, onde cada sorotipo do vírus é capaz de infectar o mesmo indivíduo pelo menos uma vez.

Vírus como o HRSV, o parainfluenza e o coronavírus, tipicamente não produzem imunidade pós-infecção, o que por sua vez possibilita que infecções sintomáticas por esses agentes possam ocorrer ano após ano. Já as infecções causadas pelo rinovírus humano, por adenovírus e por influenza usualmente produzem imunidade sorotipo-específica a longo prazo. Apesar de gerar imunidade, é importante notar que em função do grande número de sorotipos que cada um desses vírus possui (o rinovírus humano possui, por exemplo, 160 sorotipos descritos atualmente (SANTOS, 2015)) é possível que um indivíduo passe por 4 resfriados por

ano, durante um período de 50 anos, sem enfrentar uma reinfeção causada por um sorotipo ao qual foi previamente exposto (HENDLEY, 1998)

A evolução do quadro do resfriado comum é diferente em recém-nascidos e crianças em idade pré-escolar, quando comparada com indivíduos adultos. Febre é um sintoma bastante atípico em um indivíduo adulto, sendo, no entanto, bastante presente durante os primeiros 3 dias de resfriado em crianças com idade pré-escolar. A congestão nasal e irritação na garganta também são prontamente percebidas por indivíduos adultos, mas são tipicamente ignorados em crianças com idade pré-escolar. O comprometimento nasal costuma ser observado apenas quando a criança apresenta uma mudança ou surgimento de secreção nasal. (HENDLEY, 1998). Por fim, a sintomatologia do resfriado costuma durar menos de uma semana em adultos, podendo, no entanto, durar até cerca de 12 a 14 dias, enquanto em recém-nascidos e crianças em idade pré-escolar o quadro tipicamente se estende por cerca de 10 a 14 dias (HENDLEY, 1998; SANTOS, 2015).

O rinovírus humano em conjunto com outros vírus que compõe a família Picornaviridae são a causa mais comum de doenças virais ao redor do mundo (ROTBART; HAYDEN, 2000) sendo a causa mais comum de resfriado comum, (MACKAY, 2008) contribuindo com pelo menos metade dos quadros com esta manifestação clínica (STAUNTON et al., 1989). Aos dois anos de idade, cerca de 90% das crianças já vai ter enfrentado pelo menos uma infecção causada pelo rinovírus humano (RUUSKANEN; WARIS; RAMILO, 2013). Os vírus influenza, parainfluenza e adenovírus podem causar sintomas semelhantes aos dos resfriados comuns, causando, contudo, associado a esse quadro, sintomas sistêmicos ou próprios do trato respiratório inferior em adição aos sintomas nasais característicos dos resfriados (TURNER, 1997).

Estima-se que a síndrome do resfriado comum resulta isoladamente em cerca de 20 milhões de dias de ausência nos trabalhos e cerca de 22 milhões de dias de ausência em escolas (HEIKKINEN; JÄRVINEN, 2003) (ADAMS; HENDERSHOT; MARANO, 1999) (BERTINO, 2002) (FENDRICK et al., 2003)

Um estudo conduzido na Europa levantou dados que revelaram que, na Suécia, uma média de 5,1 dias de trabalho são perdidos, com um custo total de € 653 por

pessoa anualmente em decorrência de resfriado comum e rinite alérgica. (HELLGREN et al., 2010).

Mesmo sendo o principal causador de uma manifestação clínica de tão alta incidência, o rinovírus humano foi continuamente subestimado. Ao final do século 20, cientistas haviam caracterizado dezenas de sorotipos, que pertenciam a duas grandes linhagens, conhecidas como HRV-A e HRV-B. Em 2006, no entanto, os cientistas Ian Lipkin e Thomas Briese da Universidade de Columbia, ao procurar a causa de sintomas semelhantes ao da gripe em nova-iorquinos que não estavam infectados pelo vírus influenza, encontraram um sorotipo de rinovírus humano que não estava estreitamente relacionado a nenhuma das duas linhagens caracterizadas, identificando assim a linhagem HRV-C. Desde então o HRV-C foi encontrado em diversas regiões do mundo, com poucas variações genéticas entre si, o que sugere, em função dessa aparente uniformidade, que esta linhagem surgiu há poucos séculos e logo se espalhou pelo mundo (ZIMMER, 2015a).

Também é evidente que com a descoberta do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em 1984, a caracterização e atenção ao rinovírus humano (HRV) tenha diminuído. Dificilmente o resfriado comum poderia ocupar o espaço emergencial que a AIDS e seus profundos impactos abriram na pesquisa. No entanto, a emergência do coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) em 2003, (MARRA, 2003), bem como a isolamento do metapneumovírus humano (FALSEY, 2008), podem novamente ter atraído a atenção mundial para a pesquisa dos vírus respiratórios.

O tipo de manejo dos resfriados comuns, e conseqüentemente das infecções causadas pelo rinovírus humano, sugere uma polarização de comportamentos. Em função do seu caráter auto resolutivo e da percepção de que o resfriado comum é uma condição supostamente inócua, muitos indivíduos afetados pela doença, ou responsáveis por outros indivíduos afetados, negligenciam a condição, menosprezando o real impacto que essa doença pode ter na nossa saúde. No outro extremo, encontramos dados que demonstram que o rinovírus humano é a causa mais comum para prescrição equivocada de antibióticos para tratar doenças do trato respiratório; mais comum do que as próprias infecções bacterianas, contra as quais o tratamento seria, de fato, efetivo (GONZALES et al., 2001; KENEALY; ARROLL; KENEALY, 2013)

1.3 – Rinovírus Humano (HRV)

O rinovírus humano (previamente chamado coryzavirus, ECHO 28-rhinovirus-coryzavirus (ERCs), murisivirus, vírus enterovirus-like, agentes da secreção nasal e Salisbury strains) é um pequeno vírus, não-envelopado, estável em éter, com material genético de RNA, e que, em função dessas características, é incluído no grupo dos Picornavírus, assim como o poliovírus, agente causador da poliomielite, e o aftovírus (FMDV), agente causador da febre aftosa em gado. Os HRV são o maior grupo de vírus da família Picornaviridae ('pico' = espanhol para pequeno, 'rna' = genoma baseado em ácido ribonucleico) e a principal causa de doenças leves do trato respiratório superior de humanos. (ISOLATION; PHYSICAL, 1972).

A partícula viral do HRV mede de 20 a 30 nm, possui nucleocapsídeo com simetria icosaédrica composto de subunidade proteicas formando 60 capsômeros, cada um destes capsômeros sendo composto pelas proteínas VP1 (34-36 kDa), VP2 (27-30 kDa), VP3 (24-28 kDa) e VP4 (7 kDa) (SANTOS, 2015). O peso molecular do rinovírus 14 (HRV-B) foi calculado por McGregor & Mayor a partir de sua taxa de sedimentação de 158×10^{-13} cm/seg, de seu coeficiente de difusão de $1,71 \times 10^{-7}$ cm²/seg em diluição infinita, e do volume parcial específico de 0.682 cm³/g. como tendo um valor estimado de $7,1 \times 10^6$ Daltons (ISOLATION; PHYSICAL, 1972)

Na superfície do rinovirion, especificamente no capsídeo viral, localiza-se uma depressão denominada "cânion". Este cânion é formado a partir da junção entre as proteínas VP1, VP2 e VP3, e localiza-se acima de uma região denominada *pocket factor*, porção viral responsável pela ligação aos receptores expressos nas células do hospedeiro. As bordas do cânion restringem a entrada da porção Fab dos anticorpos, provendo uma espécie de proteção ao *pocket factor* e assegurando o contato da partícula viral com o receptor celular do hospedeiro, responsável pela desestabilização do capsídeo que inicia o processo de desnudamento viral, essencial ao processo infeccioso e à replicação viral (MACKAY, 2008).

O genoma do HRV é constituído de RNA linear de fita simples, de polaridade positiva e não segmentado, que é traduzido após entrada na célula. A proteína estrutural VP4 é o elemento de conexão entre o capsídeo e o RNA viral (RNAv). (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006; SANTOS, 2015). A poliproteína viral é dividida em três regiões: a região P1 que é responsável pela codificação das proteínas

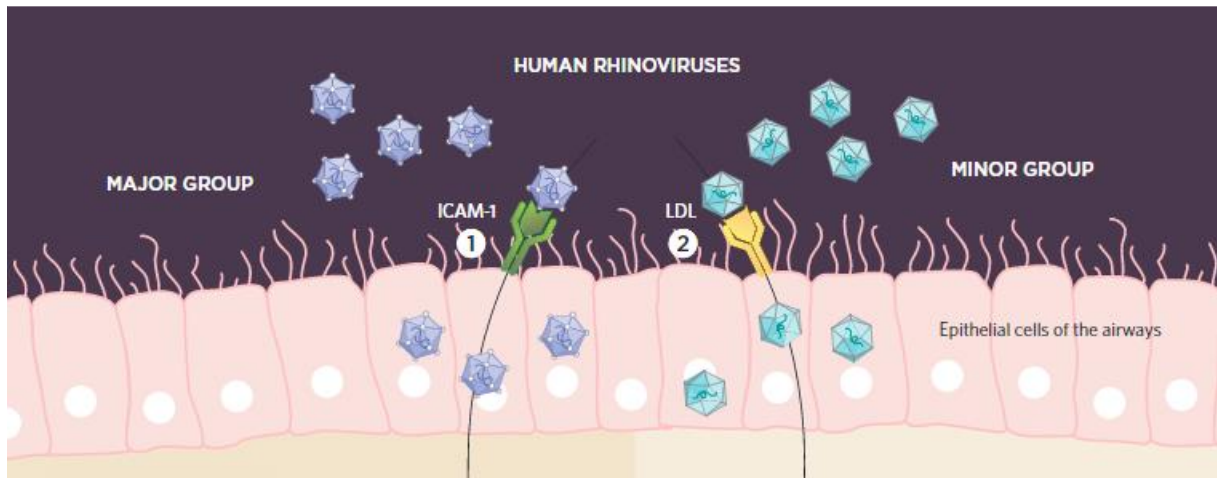
estruturais VP1, VP2, VP3 e VP4, e as regiões P2 e P3, que incluem as proteínas 2APro, 2B, 2C, 3A, 3B (VPg), 3CPro e 3DPol. As proteases virais são responsáveis pela clivagem da poliproteína viral em proteínas estruturais bem como de precursores proteicos envolvidos no processo de replicação do vírus (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006)

O rinovírus humano é notavelmente simples, e ainda assim, possui informação genética o bastante para permitir a invasão do corpo humano, a evasão da resposta imune e a produção e propagação de novas partículas virais para novos hospedeiros. (ZIMMER, 2015a) Estima-se que cada ser humano passe ou já passou, em média, cerca de um ano de sua vida doente em função de infecções causadas ou agravadas pelo rinovírus humano. O rinovírus humano é, em outras palavras, um dos mais bem sucedidos vírus. (ZIMMER, 2015a)

Existem cerca de 160 tipos sorológicos de HRVs descritos atualmente, que são por sua vez distribuídos em três espécies: Rhinovirus A, B e C (SANTOS, 2015). O critério de divisão dos rinovírus em espécies segue um padrão baseado em critérios genéticos e fatores biológicos, como padrão de processamento proteolítico, replicação, encapsidação, recombinação e, em especial, os tipos celulares que infectam no hospedeiro e o receptor que utilizam na interação da partícula viral com a célula do hospedeiro (MILLER; MACKAY, 2013). Inicialmente, a divisão proposta apresentava dois grupos de HRVs: um grupo majoritário, que interage com o domínio amino-terminal da molécula de adesão intercelular de 90 kDa (ICAM-1; CD54) (STAUNTON et al., 1989; MACKAY, 2008), e um grupo minoritário, que utiliza um receptor membro da família das Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDLR). Com a descoberta do HRV-C, uma nova organização foi proposta. Atualmente, os HRVs são agrupados em HRV-A e B quando utilizam como receptor para mediar a ligação e a replicação viral o ICAM-1 (do inglês: *Intercellular Adhesion Molecule 1*) (STAUNTON et al., 1989), e especialmente para alguns sorotipos, o LDLR (do inglês *Low-Density Lipoprotein (LDL) Receptor*), e em HRV-C quando utilizam a proteína

CDHR3 (Cadherin-related family member 3) (BOCHKOV; GERN, 2016).

Figura 1 – Esquema de interação entre HRV e epitélio do hospedeiro



Adaptado de: Fred Adler, "Catching the Cold". Disponível em: <<http://www.the-scientist.com/articleNo/34189/title/Catching-the-Cold/>>

Em 2014, Nakagome e colaboradores, descreveram que os representantes sorológicos que compõe as espécies A e C seriam "mais infecciosos" quando comparados com os sorotipos agrupados na espécie B. Isso se daria em função dos HRV-A e HRV-C replicarem-se em maior quantidade e em maior velocidade do que os HRV-B. A partir desses achados inferiu-se que os representantes da espécie B originariam menor resposta das células que infectam, estimulando uma menor produção de citocinas e quimiocinas (NAKAGOME et al., 2014).

Andries e colaboradores (1990) também propuseram a existência de uma super-representação dos HRV-A em infecções respiratórias sintomáticas, atribuindo a essa espécie um papel mais frequente no desenvolvimento de doenças, mas destacou que isso também poderia ser atribuído ao maior número de sorotipos que essa espécie possui em relação às outras. Um achado mais prático frente a essa questão foi o de Hendley e colaboradores, (1972), que verificaram que um menor inóculo de HRV-39 (HRV-A) era necessário para infectar voluntários adultos livres de anticorpos sorotipo-específicos, quando comparado com o HRV-14 (HRV-B). Os HRV-C são responsáveis por uma grande proporção de doenças positivamente testadas para rinovírus, mas podem ter sido historicamente subestimados em função de só existirem até então testes que eram estritamente direcionados à detecção de HRV-A e HRV-B (ANDRIES et al., 1990; MILLER; MACKAY, 2013).

O método mais indicado para detecção do HRV é o RT-PCR, em função de sua rapidez, facilidade em ser executado, da sua maior sensibilidade quando comparado com os métodos de detecção por cultivo e por possibilitar a detecção do HRV-C (RUUSKANEN; WARIS; RAMILO, 2013), espécie ainda não isolada através de métodos de cultivo aplicáveis às outras duas.

Os rinovírus são prontamente inativados em pH ácido (3 – 5), porém são resistentes a éter. Possuem termolabilidade à 50°C por 30 minutos, e perdem sua infecciosidade quando expostos a formol, luz UV, dessecação, agentes oxidantes e quando são cultivados em culturas celulares acrescidas de pigmentos heterocíclicos e são posteriormente expostos à luz fluorescente.

Estes vírus multiplicam-se regularmente em células humanas diplóides, como HEK (rim embrionário) e WI-38 (pulmão embrionário) ou heteroplóides (HeLa), a uma temperatura ótima de 33°C, distinguindo-se então dos enterovírus, cujas infecções também podem causar sintomas respiratórios e que replicam-se otimamente em culturas primárias de rim de macaco (MK) a 37°C.

Apesar de possuir uma janela entre 33°C e 35°C de temperatura onde sua replicação é considerada ótima, diferente do que se acreditava previamente, é crescente o número de evidências que indicam que o rinovírus humano consegue se replicar em temperaturas como a da cavidade abdominal. Tais observações aumentam as especulações sobre o papel do HRV em infecções do trato respiratório inferior e em quadros de pneumonia adquirida na comunidade e exacerbações de doenças pulmonares (JENNINGS et al., 2008)

A transmissão dos vírus respiratórios causadores de resfriado se dá de uma (ou mais) dentre três formas. Pequenas partículas de aerossóis (<5 µm de diâmetro), geralmente produzidas durante o ato de tossir, podem permanecer suspensas no ar por cerca de uma hora e resultar em infecção quando inaladas, enquanto grandes partículas de aerossóis (10 > µm de diâmetro) viajam menos do que um metro e infectam outros indivíduos quando entram em contato com mucosa nasal ou conjuntiva. Outra possibilidade de infecção ocorre quando mãos contaminadas com secreções contendo vírus entram em contato direto com as mucosas conjuntiva e nasal (HENDLEY, 1998). A transmissão específica do HRV se dá principalmente no

contato pessoa a pessoa por intermédio da inalação de pequenas partículas de aerossóis suspensas no ambiente, ou através de fômites (qualquer objeto inanimado ou substância capaz de reter, absorver e transportar agentes contagiantes ou infecciosos, de um indivíduo para outro), tais como maçanetas, copos, xícaras entre outros (SANTOS, 2015).

HRVs conseguem manter-se infecciosos por horas e mesmo por dias em superfícies adequadas, sustentando a possibilidade prática de auto inoculação do vírus através de fômites (HENDLEY; WENZEL; GWALTNEY, 1973; MACKAY, 2008) Foi ainda avaliado que o hábito de lavar as mãos e a utilização de lenços desinfetantes seriam métodos efetivos na interrupção da transmissão viral dos fômites para as mucosas nasal ou conjuntiva, no entanto, em função da frequência dos reflexos de esfregar os olhos e nariz, é possível que a inoculação supere os esforços da higiene pessoal (HENDLEY; WENZEL; GWALTNEY, 1973; SANTOS, 2015)

A partir do trato respiratório superior, a infecção pode atingir a traqueia, os brônquios, bronquíolos e pulmões, por disseminação célula a célula ou por viremia (SANTOS, 2015). A replicação do vírus se dá no citoplasma da célula hospedeira em associação com outras membranas intracelulares e os picornavirus de modo geral, têm suas partículas virais liberadas da célula infectada em função da lise da mesma. (DOTZAUER, 2012). A lise dessas células poderia ser associada a um suposto efeito citopático associado à infecção pelo rinovírus, no entanto, sabe-se que o HRV infecta relativamente poucas células, causando pouco dano ou risco real. (ZIMMER, 2015a).

A diversidade do rinovírus humano faz dele um difícil alvo de se atingir. Uma droga ou vacina que tenha como alvo uma proteína específica na superfície de um dado sorotipo pode se mostrar ineficaz contra outras que apresentem diferentes estruturas da mesma proteína ou mesmo diferentes proteínas. (ZIMMER, 2015a). Apesar da desafiadora diversidade dos rinovírus, alguns cientistas ainda acreditam ser possível encontrar uma cura para o resfriado comum (ZIMMER, 2015a)

O sucesso de um vírus, ou seja, a completude de seu ciclo replicativo e propagação pra novas células e novos indivíduos, é altamente pautado pela capacidade que o microorganismo possui em evadir a resposta imune de seu hospedeiro. Apesar de sua aparente simplicidade, a constante e significativa incidência de infecções causadas pelo rinovírus humano demonstra uma clara

necessidade de maior entendimento dos reais impactos que esse vírus pode causar em nosso sistema imune.

1.4 – Resposta imune ao rinovírus

A nasofaringe foi identificada como principal sítio focal de produção do rinovírus humano, independentemente da rota de inoculação experimental utilizada (MACKAY, 2008).

O tempo médio de incubação do rinovírus humano é de cerca de 2 dias, enquanto sua transmissão para as secreções nasais já é detectável cerca de 8 a 10 horas pós exposição, mantendo-se ativa por cerca de 2 a 7 dias, e raramente por até 14 dias pós infecção, em baixas doses (DOTZAUER, 2012)

A sintomatologia dos quadros de resfriado comum foi durante muito tempo atribuída à ruptura do epitélio nasal infectado com o rinovírus. No entanto, biópsias nasais realizadas durante e após resfriados naturalmente e experimentalmente induzidos em jovens adultos, demonstrou que o epitélio permanecia largamente intacto durante quadros sintomáticos de resfriado comum (HENDLEY, 1998) (WINTHER et al., 1984a) (WINTHER et al., 1984b), permanecendo sem grandes alterações em sua integridade. Ao invés disso, as infecções pelo rinovírus humano demonstram vir acompanhadas por uma liberação de mediadores inflamatórios que gerariam os sintomas (STÖCKL et al., 1999). O rinovírus humano replica-se apenas em um pequeno número de células (cerca de 10%) e induz poucos, ou nenhum, efeito citopático (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006) A única alteração histológica observada de maneira significativa é o aumento do influxo de leucócitos polimorfonucleares nas porções submucosas e epiteliais do tecido afetado pela infecção. Com subseqüentes estudos demonstrando o aumento de até 100 vezes da presença de leucócitos polimorfonucleares em lavagens nasais de indivíduos infectados, a ausência de dano detectável na mucosa nasal, ausência de efeito citopático associado à infecção pelo rinovírus e o extremamente reduzido número de células efetivamente infectadas pelo vírus, a hipótese mais aceita é a de que a infecção e destruição de algumas poucas células epiteliais nasais e nasofaringeais resulte numa potente produção de citocinas e outros mediadores que seriam os reais responsáveis pela indução das respostas celulares e dos sintomas.

Dessa forma, o quadro clínico do resfriado comum seria resultado de uma doença inflamatória do hospedeiro em resposta ao vírus e não uma doença causada pelo vírus em si (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006)

O mais importante mecanismo antiviral é a produção e secreção de interferons do tipo I pelas células infectadas por vírus. Os IFNs do tipo I são responsáveis pelo estabelecimento de um estado denominado “antiviral” nas células vizinhas, estimulando entre outras coisas, a expressão de proteínas com propriedades antivirais, que por sua vez auxiliam no controle da expansão da infecção. O subgrupo de IFNs do tipo I inclui diversos tipos de interferons, e entre eles os subtipos IFN- α e IFN- β , os principais implicados na resposta antiviral induzida pela imunidade inata (DOTZAUER, 2012).

A detecção da presença de vírus no organismo é dada pela interação do material genético viral com receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PRRs) presentes no citoplasma, como RIG-1 (*retinoic acid-inducible gene 1*), (HORNUNG et al., 2006; KATO et al., 2006; PICHLMAIR et al., 2006), e MDA-5 (*melanoma differentiation-associated protein 5*) (GITLIN et al., 2006; KATO et al., 2006), importantes helicases envolvidas no processo de reconhecimento de RNA de fita-dupla viral, sendo ambos expressos ubiquamente.

Além destes, também participam do reconhecimento os receptores do tipo Toll (TLR) presentes em membranas endossômicas, TLR3, expresso em células endoteliais, epiteliais e dendríticas, envolvido no reconhecimento de RNA fita-dupla, e os receptores TLR envolvidos no reconhecimento de RNA fita simples, TLR7, expressos em células dendríticas plasmocitoides e TLR8, expresso em células dendríticas e monócitos (ALEXOPOULOU et al., 2001; MATSUMOTO et al., 2002).

Essas duas famílias de receptores, helicases e TLRs, promovem a ativação das quinases IKK ϵ /TBK1, através da interação com as diferentes proteínas adaptadoras, MAVS (RIG-I e MDA-5), TRIF (TLR3) e MyD88 (TLR7 e TLR8). Essas quinases, por sua vez, são responsáveis pela fosforilação do Fator de Resposta a Interferon 3 (IRF-3), que resulta na sua dimerização e translocação do citoplasma ao núcleo (YONEYAMA et al., 1998; HEYLBROECK et al., 2000). A translocação do dímero de IRF-3 ao núcleo tem papel central na formação de um complexo de transcrição de IFN- β (THANOS; MANIATIS, 1995; YANG et al., 2004). Outros três fatores que

participam da indução da transcrição de IFN- β são os fatores NF κ B, ATF-2 e C-Jun, que por sua vez também são ativados por vias de sinalização iniciadas pela proteína MAVS.

Com a produção de IFN- β , o fator IRF-7 é ativado promovendo assim a transcrição de IFN- α . Os IFN-I secretados pelas células infectadas por vírus ligam-se aos receptores de Interferons do tipo I (IFNAR1/2) nas células infectadas e nas células vizinhas, resultando na expressão de diversos Genes Estimulados por Interferon (do inglês *interferon-stimulated genes*; ISG), através da via de sinalização JAK/STAT.

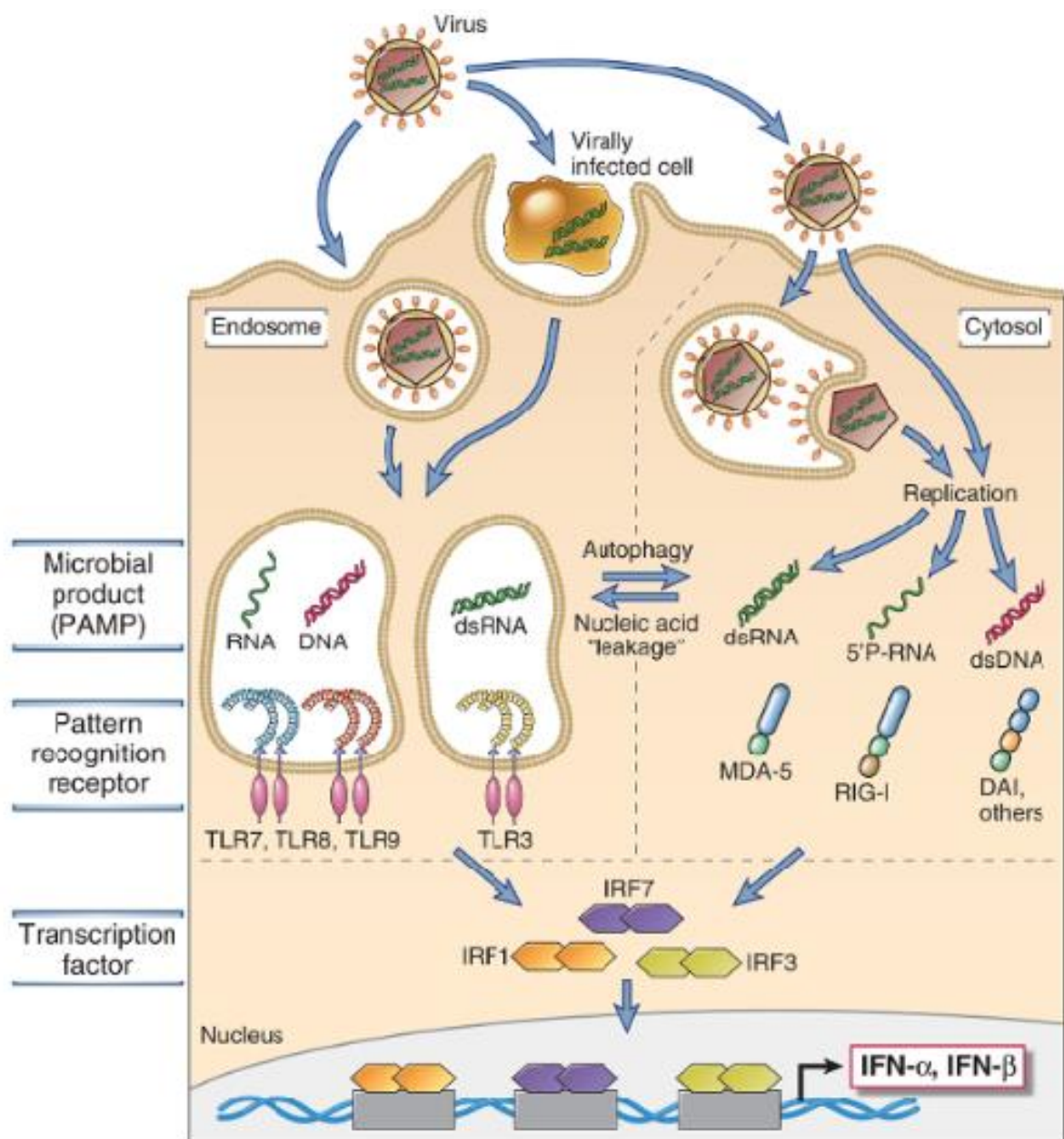
Dentre os exemplos de proteínas geradas a partir da expressão dos ISGs podemos citar: a PKR, uma quinase ativada por RNA de fita dupla, que inibe os eventos de transcrição e tradução do RNAm; as enzimas 2',5'-oligoadenilato sintetase e a RNase L, que estão envolvidas na degradação de RNAm; e as proteínas Mx, que se associam a estruturas do nucleocapsídeo impedindo a produção de novas partículas virais (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006).

A ativação e engajamento dos receptores de reconhecimento leva a expressão de outras citocinas além dos IFN-I pelas células epiteliais infectadas, como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-15 e IL-18, e quimiocinas como CXCL8 e IP-10, responsáveis pelo recrutamento e ativação de células do sistema imunológico como monócitos, neutrófilos, eosinófilos, células NK (*natural killer*) e linfócitos, além de peptídeos vasoativos como a bradicinina (EINARSSON et al., 1996; KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006)

Além da capacidade de gerar citocinas, foi demonstrado que o tecido epitelial infectado pelo rinovírus humano também apresenta capacidade de produzir óxido nítrico (NO). O NO é produzido a partir da L-arginina por qualquer uma das três isoformas da óxido nítrico sintetase (NOS). As células do tecido epitelial expressam as três isoformas (ASANO et al., 1994). Estudos demonstraram existir um aumento na expressão de RNAm e da isoforma NOS induzível (iNOS), dependente de replicação viral, em células epiteliais do trato respiratório humano infectadas pelo rinovírus humano (SANDERS et al., 2001). Também foi demonstrado o aumento da exalação de NO das vias aéreas inferiores durante infecções virais de origem desconhecida (KHARITONOV; YATES; BARNES, 1995), bem como durante infecções experimentais induzidas por HRV ou pelo vírus influenza (DE GOUW et al.,

1998; MURPHY et al., 1998). Os mecanismos pelos quais o óxido nítrico exerce ações antivirais ainda não são completamente esclarecidos, mas já foi demonstrado que a produção de NO induzida pelo processo infeccioso conduz à diminuição na expressão de citocinas tais como a IL-6 e a IL-8 (SANDERS et al., 1998), uma redução do processo de replicação viral, por inibição das proteases virais envolvidas nesse processo, e mesmo a nitrosilação de fatores de transcrição tais como o NFκB, inibindo suas atividades (KRÖNCKE et al., 2001). Fica evidente, no entanto, que a nitrosilação e inibição de NFκB depende fortemente do contexto celular, visto que a ativação

Figura 2 – Esquema da via de produção de IFNs do tipo I.



Fonte: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. *Imunologia celular e molecular*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

aguda desse fator não é inibida por NO em células infectadas por HRV (TACON et al., 2010) (SANTOS, 2015). Atraídos pelos mediadores inflamatórios produzidos pelas células epiteliais infectadas pelo rinovírus, as principais células a migrarem para os sítios de infecção do HRV são granulócitos (destacadamente neutrófilos e em menor número eosinófilos) e monócitos (STÖCKL et al., 1999; GERN, 2010). O extenso recrutamento de neutrófilos pode ser explicado pela presença de IL-8 nos sítios de infecção, um potente quimioatrativo, mediador de infiltração neutrofílica (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006). O recrutamento de células NK e de monócitos durante os estágios iniciais da infecção possui como objetivo a limitação da extensão do processo infeccioso bem como a efetuação do *clearance* de células epiteliais infectadas pelo rinovírus (GERN, 2010). Os monócitos ao se diferenciarem em células dendríticas e em macrófagos atuam ainda como células apresentadoras de antígeno, fazendo uma interface entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa.

Teran e colaboradores (1997) encontraram uma associação direta entre neutrófilos, a concentração de mieloperoxidase em aspirados nasais e a severidade dos sintomas causados pelo rinovírus no trato respiratório superior. Também foi encontrada associação entre os níveis de IL-8 e os níveis de mieloperoxidase em aspirados nasais. (TERAN et al., 1997; KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006). A mieloperoxidase é uma importante enzima encontrada nos grânulos primários de neutrófilos, possuindo efeito antimicrobiano, e sendo liberada nos espaços extracelulares durante a desgranulação.

A resposta imune frente à infecção pelo rinovírus apresenta tanto uma frente celular quanto humoral específica, apresentando anticorpos neutralizantes IgA secretória, IgA sérica e IgG. (DOTZAUER, 2012; SANTOS, 2015). IgA secretória anti-HRV é detectada em secreções nasais aproximadamente 7 dias pós infecção, período no qual a doença já se encontra em caráter resolutivo. As IgA sérica e IgG, no entanto, só são detectáveis em cerca de 5 a 6 semanas pós exposição, sendo que a detecção da IgG pode se estender por até cerca de um ano (DOTZAUER, 2012).

A produção e presença desses anticorpos não parece efetivamente desempenhar papel central na contenção e eliminação das partículas virais (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006), levando em conta que só surgem após a resolução da doença, e visto que indivíduos com deficiência em IgA ou indivíduos

com hipogamaglobulinemia passam por um processo normal de resolução e recuperação da doença (KAINULAINEN et al., 1999). Além disso, a produção de anticorpos anti-HRV acontece em apenas cerca de 50% dos indivíduos infectados pelo rinovírus. Tratando-se de uma resposta humoral sorotipo-específica que não oferece proteção cruzada entre os diversos sorotipos de HRV, a proteção humoral contra novas infecções pelo rinovírus humano demonstra-se bastante limitada (DOTZAUER, 2012)

Anticorpos neutralizantes e INFs do tipo I são detectados nas secreções nasais em pelo menos um terço de voluntários infectados com o HRV, e geralmente são detectados em cerca de 1 ou 2 dias após o pico de título do vírus. São, no entanto, detectados apenas naqueles voluntários que apresentam os maiores títulos de vírus e os quadros com sintomas mais severos (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006; SANTOS, 2015) Também já foi demonstrado que a administração de IFN-I previamente ao desafio pelo rinovírus humano pode prevenir ou reduzir a intensidade da infecção e seus sintomas (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006)

Diferentemente do que pode ser observado na resposta humoral induzida pela infecção pelo HRV, as células TCD4+ envolvidas na resolução do quadro infeccioso apresentam reatividade cruzada a diversos sorotipos do HRV (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006). Gern e colaboradores (1997) isolaram clones de TCD4+ com perfil vírus-específico e demonstraram que para a maioria das pessoas essas células eram ativadas por mais de um sorotipo de HRV, indicando o compartilhamento de epitopos entre os tipos sorológicos de rinovírus (GERN et al., 1997; KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006). Sobre o envolvimento de células TCD8+ (linfócitos com atividade citolítica sobre células infectadas) na resposta imune ao rinovírus humano não existem dados relatados (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006; DOTZAUER, 2012)

1.5 - *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae, vulgarmente conhecido como pneumococo, é uma bactéria gram-positiva, anaeróbia facultativa, nutricionalmente fastidiosa e pertencente à família Streptococcaceae. Isolado pela primeira vez em 1881,

simultânea e independentemente pelos pesquisadores George Sternberg e Louis Pasteur, ficou conhecido a partir do ano de 1886 como pneumococcus em função de seu papel como agente causal no desenvolvimento de quadros de pneumonia. Em 1920, foi renomeado *Diplococcus pneumoniae* em função do arranjo em pares das células microbianas observado microscopicamente após coloração de Gram. Em 1974, foi finalmente nomeado *Streptococcus pneumoniae* em função de suas similaridades com as bactérias componentes desse gênero.

Apresenta-se à microscopia como diplococos lanceolados com cerca de 0.5-1.25 µm de diâmetro, ou em pequenas cadeias, podendo possuir cápsula ou não. Quando cultivada em meio de cultura ágar-sangue 5%, apresenta-se em colônias lisas, pequenas, côncavas e brilhantes, de aspecto mucoide quando capsulada, e circundada por halo hemolítico esverdeado, característico de bactérias alfa-hemolíticas. Bioquimicamente são caracterizados como sensíveis à optoquina, característica relevante na diferenciação entre o *S. pneumoniae* e *Streptococcus viridans*, e por sofrerem lise na presença de sais biliares. É agente etiológico de uma série de infecções, dentre elas meningite pneumocócica, septicemia, sinusite, otite média, osteomielite, úlcera corneal, artrite séptica, endocardite, e pneumonia lobar, sendo o principal agente etiológico atribuído às pneumonias adquiridas na comunidade entre crianças com menos de 5 anos de idade e em idosos.

O *S. pneumoniae* frequentemente coloniza o trato respiratório superior de humanos, mas dependendo da condição imune do hospedeiro, da existência de infecções virais precedentes, ou mesmo o sorotipo do pneumococo, essa colonização geralmente inócua, pode escalar para quadros de pneumococcias invasivas, pneumonias adquiridas na comunidade, meningite e sepse. Então mesmo sendo encontrado como parte relevante da microbiota de cerca de 50% de crianças saudáveis (DENNY, 1995), em função dessas variáveis, o *S. pneumoniae* é responsável por um grande número de óbitos infantis ao redor do mundo. Estima-se que o número de mortes relacionadas ao *S. pneumoniae* entre crianças seja de pelo menos 1,2 bilhões por ano (JENNINGS et al., 2008).

A pneumonia causada por *S. pneumoniae* é a causa mais comum de óbitos infantis em países em desenvolvimento e está entre as dez principais causas de morte entre indivíduos de idade avançada. Anualmente, as infecções por *S. pneumoniae*

causam mais de 100.000 hospitalizações por quadros de pneumonia, 6 milhões de casos de otite média, mais de 60.000 casos de pneumococcias invasivas, incluindo 3.300 casos de meningite (PALANIAPPAN et al., 2006).

Atualmente já são conhecidos cerca de 90 sorotipos de pneumococo, cada um deles sendo caracterizado por sua cápsula polissacarídica individual. Essa cápsula é considerada importante fator de virulência para a bactéria visto que contribui para a inibição da fagocitose e da ligação com fatores do sistema complemento, bem como dificulta o aprisionamento da bactéria em armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs; do inglês *neutrophil extracellular traps*).

Outro importante fator de virulência apresentado pelo pneumococo é a exotoxina pneumolisina (PLY), que possui ação citotóxica em células de mamíferos por exercer um mecanismo que forma grandes poros em membranas biológicas.

A imunidade nas pneumococcias é assegurada principal e essencialmente pelo processo de opsonização dos pneumococos pelo anticorpo específico contra o polisacarídeo capsular.

1.6 – Resposta Imune ao *Streptococcus pneumoniae*

De uma forma geral, a resposta ao *S. pneumoniae* depende do recrutamento e ativação de fagócitos que por meio de opsoninas, como proteínas do sistema complemento e proteínas de fase aguda, adquirem grande eficiência na internalização e destruição do micro-organismo. Em função da incapacidade dos antígenos polissacarídicos que compõem a cápsula bacteriana de elicitar a ativação de linfócitos T, a resposta ao pneumococo se restringe à produção de IgM e IgG2 que, indiretamente, a partir da ativação da via clássica do sistema complemento contribuem para a eliminação da infecção.

Esta resposta imunológica se inicia pelo processo de detecção e reconhecimento de padrões moleculares associados a bactérias, tais como lipopolisacarídeo (LPS) que compõe a membrana externa de bactérias gram-negativas ou os ácidos teicóicos presentes na parede celular de bactérias gram-positivas. Essa detecção se dá através de receptores de reconhecimento de padrões

(PRRs) expressos largamente nas células epiteliais, endoteliais e imunes do hospedeiro.

Dentre esses receptores, destacam-se no reconhecimento do *S. pneumoniae* os receptores TLR localizados na membrana celular TLR2 e TLR4; o TLR9, localizado em endossomas; os receptores do tipo NOD presentes no citosol da célula e alguns dos inflamassomos que estes podem compor, bem como sensores citossólicos de DNA, que já foram implicados em respostas por interferons do tipo I (KOPPE; SUTTORP; OPITZ, 2012)

Os TLRs promovem de maneiras diferentes o engajamento de quatro das principais moléculas adaptadoras, MyD88, TRIF, MAL e TRAM, que por sua vez desencadeiam vias de sinalização que levam a ativação de fatores de transcrição tais como NFκB e IRF-3 e 7.

Componentes da parede celular do pneumococo, tais como lipoproteínas e ácido lipoteicóico (LTA), são reconhecidos por TLR2. O TLR9 por sua vez é responsável pela detecção de DNA bacteriano contendo motivos CpG não metilados, que são abundantes nos genomas bacterianos e praticamente ausente no material genético de vertebrados. Por fim, o TLR4, receptor reconhecido por sua função de detecção de LPS proveniente de bactérias gram-negativas, teve a função sugerida por alguns estudos de reconhecimento da PLY (MALLEY et al., 2003; KOPPE; SUTTORP; OPITZ, 2012)

Além de seus papéis como indutores da produção de citocinas, alguns estudos sugerem que TLR2 e TLR9 possuem a capacidade, ao serem estimulados, de aumentar o processo de fagocitose de pneumococos bem como aumentar a capacidade intracelular bactericida dos leucócitos (LETIEMBRE et al., 2005; ALBINGER et al., 2007; KOPPE; SUTTORP; OPITZ, 2012)

Estudos realizados com camundongos *knock-out* para TLR2 demonstraram uma diminuição do *clearance* bacteriano em fases mais avançadas da colonização pneumocócica (VAN ROSSUM; LYSENKO; WEISER, 2005), revelando também que durante pneumonias causadas por *S. pneumoniae*, esses camundongos apresentavam níveis moderadamente reduzidos das citocinas IL-1β e IL-6, bem como níveis reduzidos da quimiocina CXCL1, conseqüentemente, apresentando um influxo

neutrofílico diminuído (KNAPP et al., 2004). A administração intranasal de LTA proveniente de *S. pneumoniae* demonstrou também a existência de uma resposta dependente de TLR2 para produção das citocinas TNF α , IL-1 β , IL-6, MIP-2, bem como para recrutamento neutrofílico (DESSING et al., 2008).

Estudos semelhantes desenvolvidos com camundongos TLR9 $-/-$, demonstraram que o receptor é redundante no controle da colonização da nasofaringe pelo pneumococo, bem como na evolução da meningite pneumocócica. No entanto, camundongos *knock-out* pra TLR-9 apresentaram uma redução na taxa de sobrevivência quando foram estudados para pneumonias pneumocócicas, apresentando maiores cargas bacterianas nos pulmões, porém sem apresentar alterações nos níveis de citocinas (ALBIGER et al., 2007)

O papel do TLR4 na detecção e resposta ao *S. pneumoniae* é talvez ainda o mais incompreendido. Estudos *in vivo* com camundongos TLR4 $-/-$ demonstraram um aumento na susceptibilidade, maiores cargas bacterianas e um aumentado número de apoptose celular no trato respiratório superior, no princípio da colonização pelo pneumococo e após infecção pulmonar pneumocócica com baixas cargas bacterianas. A instilação intranasal de altas doses de PLY revelou engajamento de TLR4 com a produção de citocinas como a IL-1 β e IL-6, a quimiocina CXCL-1, e recrutamento neutrofílico, conseqüentemente (DESSING et al., 2009). Um estudo publicado sobre o papel do TLR4 em relação a infecções pneumocócicas e presença de PLY, indica que o engajamento do receptor pode se dar a partir do reconhecimento de padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) liberados após dano induzido tanto pela bactéria quanto pela pneumolisina, não estando necessariamente relacionado ao reconhecimento da PLY em si (IMAI et al., 2008).

Em contraste com as conseqüências relativamente leves associadas à deficiência de receptores TLR2, 4 e 9 em camundongos, animais que não apresentam a molécula adaptadora MyD88, são significativamente mais susceptíveis a infecções pneumocócicas. Os camundongos deficientes para MyD88 apresentaram fenótipos mais agressivos das infecções, com maiores taxas de mortalidade, impedimento generalizado da produção de citocinas e quimiocinas essenciais à resposta imune, aumento na replicação e disseminação bacteriana no sangue em modelos que abordaram meningite, sepse e pneumonia (KOEDEL et al., 2004; ALBIGER et al.,

2005; KHAN et al., 2005; KOPPE; SUTTORP; OPITZ, 2012)

A disparidade da severidade das infecções que são observadas quando existe a deficiência dos receptores TLR em comparação de quando MyD88 é deficiente, podem ser explicadas pela redundância das funções exercidas pelos receptores entre si e pelo fato de que a molécula MyD88 está envolvida também na sinalização de outras vias importantes para uma resolução eficaz da infecção. Consistente com os dados que foram observados em camundongos deficientes em MyD88, Von Bernuth e colaboradores (2008), demonstraram que pacientes com deficiência autossômica recessiva de MyD88 enfrentaram infecções pneumocócicas de alto risco de vida durante a infância (VON BERNUTH et al., 2008)

Foi indicado em estudos recentes que a fagocitose e subsequente digestão lisossomal de *S. pneumoniae* e a produção de fragmentos de peptídeoglicanos no citosol das células do hospedeiro estão envolvidos no processo de ativação do receptor NOD2. A ativação e reconhecimento do pneumococo através do NOD2 leva a produção de fatores tais como o MCP-1, quimiocina responsável pelo recrutamento de macrófagos para os sites de infecção no trato respiratório. Dessa forma, infere-se que juntamente ao TLR2, o receptor NOD2 exerça importante função nos mecanismos de *clearance* e redução das cargas bacterianas durante infecções pelo pneumococo (DAVIS; NAKAMURA; WEISER, 2011; KOPPE; SUTTORP; OPITZ, 2012).

Outro importante mecanismo que envolve receptores do tipo NOD (NLRs) é a formação de inflamassomas. Em 2002, foi descrito pela primeira vez por Martinon e colaboradores, que um conjunto específico de receptores do tipo NOD, nomeado NLRP1 tinha a capacidade de reunir estruturas e oligomerizá-las de maneira a formar um complexo único, que coletivamente ativa a cascata da caspase-1, tendo por fim a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18 (MARTINON; BURNS; TSCHOPP, 2002). Desde então outros NLRs foram descritos como formadores de inflamassomas. Destacam-se entre eles NLRP-1, NLRP-3 e NLRC-4 (SCHRODER; TSCHOPP, 2010).

Foi previamente demonstrado que a PLY tem papel crítico na indução à produção de IL-1 β e IL-18 como consequência da ativação da caspase-1 em infecções pneumocócicas (KOEDEL et al., 2002). Sabendo que a forma zimogênica inativa da caspase-1 sofre autoproteólise, transformando-se em sua forma ativa, quando esta é

incorporada ao inflamassomo, alguns estudos demonstraram que o inflamassomo composto por NLRP3 está envolvido na produção de IL-1 β em macrófagos e células dendríticas ativadas por PLY. Esses mesmos estudos demonstraram que camundongos deficientes em NLRP3 são mais suscetíveis a pneumonias causadas pelo *S. pneumoniae*. O NLRP3 é necessário para o controle do *clearance* bacteriano no pulmão, bem como para a manutenção das barreiras epitelial e endotelial pulmonar (MCNEELA et al., 2010; WITZENRATH et al., 2011).

Os camundongos deficientes de NLRP3, no entanto, ainda têm a capacidade de produzir quantidades significativas de IL-1 β , pós-interação com o pneumococo, o que indica que outro inflamassoma contribui com o reconhecimento e resposta a bactéria pelo sistema imune inato (KOPPE; SUTTORP; OPITZ, 2012).

A proteína induzível por interferon AIM2, também já foi descrita como formadora de inflamassomas, e a produção de IL-1 β através de sua ativação em macrófagos infectados por *S. pneumoniae* já foi descrita. O papel semelhante ao do NLRP3 é confirmado por dados que demonstram que camundongos que apresentam deficiência em ASC, a molécula adaptadora tanto dos inflamassomas compostos por NLRP3 quanto dos formados por AIM2, apresentam uma maior susceptibilidade à pneumonia causada pelo pneumococo, quando em comparação com camundongos que possuem deficiência apenas no receptor NLRP3 (FANG et al., 2011).

Diferentes sensores citossólicos de DNA também são implicados em respostas imunes a bactérias. A própria formação do inflamassomo por AIM2 está relacionada com a capacidade desta proteína em reconhecer DNA. Outros sensores desse tipo, tal como a DHX9, uma helicase de RNA dependente de ATP, regula a expressão de genes de maneira dependente de NF κ B, mas a maioria dos outros receptores estimulam, na verdade, a produção de INF do tipo I dependente do engajamento de IRF3/7, através da molécula adaptadora STING (BARBER, 2011).

Apesar do papel reconhecidamente essencial nas respostas antivirais, a implicação dos INF do tipo I na resposta contra bactérias tem sido descrita nos últimos anos. A infecção pelo pneumococo ativa a expressão de IFN-I por macrófagos, de maneira dependente da internalização da bactérias e expressão de pneumolisina (NAKAMURA; DAVIS; WEISER, 2011; PARKER; MARTIN; SOONG, 2011; KOPPE et al., 2012). A presença dessas citocinas, por sua vez, é responsável por estimular as

células epiteliais do trato respiratório a produzirem RANTES, uma quimiocina atrativas para linfócitos T de memória e monócitos, demonstrando ser um fator essencial à resposta protetora anti-pneumocócica. Koppe e colaboradores (2012) demonstraram ainda que a produção de IFN α/β em macrófagos infectados por *S. pneumoniae* estimulou a produção de RANTES não só nas células diretamente infectadas, mas também em células vizinhas do epitélio alveolar dos pulmões de camundongos *in vivo* (KOPPE et al., 2012)

No entanto, ao contrário dessa regulação positiva, outras quimiocinas demonstram ter suas expressões diminuídas em função da presença de grandes quantidades de interferons do tipo I. Modelos de co-infecção entre *S. pneumoniae* e o vírus influenza, demonstraram que a produção de IFN α/β induzida pelo vírus, regulou negativamente a expressão de CXCL1 e MCP-1, quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos e monócitos para o sítio de infecção, necessárias no para o processo de clearance bacteriano em infecções pneumocócicas no tecido pulmonar (SHAHANGIAN et al., 2009; NAKAMURA; DAVIS; WEISER, 2011)

1.7 – Infecções mistas/co-infecções entre vírus e bactérias

As interações entre vírus e bactérias na patogênese das infecções respiratórias é algo que já foi extensamente discutido na literatura, e os mecanismos pelos quais os vírus influenciam na colonização bacteriana são muito diversos.

A ligação dos patógenos a mucosa respiratória é o primeiro passo em direção ao desenvolvimento das doenças, e tendo em vista que em sua grande maioria as infecções virais ativamente alteram as defesas do epitélio do hospedeiro, já foi proposto que a presença de patógenos virais pode tornar o epitélio mais suscetível a colonização bacteriana.

Dentre os mecanismos virais implicados no favorecimento de infecções bacterianas posteriores destaca-se, por exemplo, a destruição da barreira epitelial. De uma maneira generalizada, o tecido epitelial configura a primeira linha de defesa dos órgãos, tanto funcionalmente, desencadeando respostas do sistema imunológico, quanto fisicamente, por isolamento espacial. Os vírus replicam-se necessariamente no interior das células, geralmente ocasionando desarranjos dos processos celulares,

e conseqüentemente causando a morte delas, seja por exaustão metabólica ou por lise propriamente dita. A descontinuidade do epitélio pode, entre outras coisas, ocasionar a exposição da camada basal, um microambiente rico em moléculas adesivas. Já foi demonstrado, por exemplo, que *S. pneumoniae* liga-se fortemente à fibronectina, exposta proeminentemente na camada basal após descamamento epitelial (CARTHY; TUOMANEN, 1995)

As infecções virais também são responsáveis por desencadear respostas pró-inflamatórias dos epitélios infectados, que por sua vez, levam ao aumento da expressão de moléculas de adesão. Essas moléculas possuem como função primária nos epitélios infectados permitir a ligação de células do sistema imune, que podem assim exercer suas funções e combater o patógeno viral. O rinovírus humano possui a capacidade de aumentar a expressão de ICAM-1 (WHITEMAN et al., 2003), por exemplo, receptor necessário para sua própria invasão tecidual, mas indiretamente, o aumento da expressão de ICAM-1 favorece a adesão de *H. influenzae* (AVADHANULA et al., 2006).

Algumas bactérias, tais como *S. pneumoniae* e *H. influenzae* expressam fosforilcolina, um ligante natural do receptor do fator de agregação plaquetário (PAF-R), através do qual essas bactérias conseguem se aderir e invadir as células do hospedeiro. O aumento da expressão de PAF-R induzido por vírus como o influenza, conseqüentemente facilitam a aderência dessas bactérias (ISHIZUKA et al., 2003; AVADHANULA et al., 2006; WANG; KWON; JANG, 2009).

A produção de certos fatores virais também impacta o epitélio respiratório, muitas vezes promovendo o favorecimento de infecções bacterianas. Um exemplo de um desses fatores é a neuroaminidase (NA) produzida pelos vírus influenza e parainfluenza. A quebra de resíduos terminais de ácido siálico promovida pela NA criam um ponto de entrada para bactérias ao expor receptores utilizados pelos patógenos bacterianos durante as etapas de aderência e invasão. É importante ressaltar que algumas bactérias, como o pneumococo, por exemplo, expressam naturalmente NA, mas seja por uma pobre atividade enzimática ou pela necessidade de ligação bacteriana para induzir atividade da NA, o efeito combinado das NAs viral e bacteriana no sítio de infecção apresenta-se como um importante mecanismo sinérgico entre os microorganismos (MCCULLERS, 2006). Em um estudo realizado

com camundongos, a atividade da neuroaminidase viral, não só aumentou a aderência de *S. pneumonia* às células epiteliais, como predispôs ao surgimento de um quadro fatal de pneumonia (MCCULLERS; BARTMESS, 2003).

Por fim, já foi demonstrado que alguns vírus respiratórios também possuem a capacidade de afetar diretamente o sistema imune, comprometendo indiretamente a resposta aos patógenos bacterianos, por exemplo, desestruturando a resposta de neutrófilos, reduzindo o *burst* oxidativo ou estimulando a apoptose desses granulócitos (COLAMUSSI et al., 1999; ENGELICH; WHITE; HARTSHORN, 2001; MCNAMEE; HARMSEN, 2006; BOBEK et al., 2010).

As infecções virais também são capazes de alterar as funções de células tais como os monócitos, macrófagos e células dendríticas, comprometendo os processos de fagocitose, a expressão de receptores, afetando o perfil de citocinas produzidas e causando distúrbios na interface entre o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo. Um exemplo de tal desregulação foi demonstrado pelos dados obtidos através de um modelo de co-infecção entre o vírus influenza e o pneumococo em camundongos, onde a produção excessiva de interleucina-10, induzida pela co-infecção, foi associada com uma colonização bacteriana mais robusta e uma taxa de mortalidade aumentada (VAN DER SLUIJS et al., 2004).

2 – OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo apresentar e descrever as bases imunológicas possivelmente envolvidas com a maior susceptibilidade que indivíduos infectados pelo rinovírus humano tem em desenvolver quadros de pneumonia pneumocócica.

3 – METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma revisão bibliográfica narrativa sobre o impacto do rinovírus humano no sistema imunológico e o favorecimento de infecções por *Streptococcus pneumoniae*. A pesquisa foi realizada na base eletrônica MEDLINE via Pubmed. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras

ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas.

4 – DESENVOLVIMENTO

O sucesso de um vírus é pautado essencialmente pela sua capacidade de completar seu ciclo replicativo e efetivamente propagar partículas virais para novas células e novos indivíduos enquanto dentro de seu hospedeiro. Como consequência de pressão evolutiva, diversos vírus bem-sucedidos desenvolveram uma miríade de mecanismos que garantem sua permanência no hospedeiro através da modulação, e até mesmo do desligamento de funções do sistema imune do organismo onde se encontram inseridos.

Alguns dos vírus do tipo DNA, como o herpesvírus e o citomegalovírus, utilizam até 50% do seu genoma para produção de proteínas especializadas em interferir na resposta imune, incluindo uma infinidade de homólogos e inibidores de citocinas tanto da resposta imune inata quanto adaptativa, de maneira a facilitar sua replicação e disseminação (ALCAMI; KOSZINOWSKI, 2000; KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006).

A informação genética de vírus RNA, como o HRV, é consideravelmente menor e mais limitada. Essa característica apesar de ser de grande vantagem, visto que propicia um ciclo replicativo mais rápido quando em comparação com os vírus DNA, dificilmente possibilita que defesas contra o sistema imune do hospedeiro sejam codificadas individualmente por um gene. Apesar disso, notavelmente o rinovírus humano é um dos agentes infecciosos mais bem-sucedidos. Com registros de infecções causadas pelo HRV datando desde o Egito antigo (ZIMMER, 2015b), a evolução em paralelo com o seu hospedeiro parece ter compensado seu reduzido arsenal genético, de forma que o rinovírus humano desenvolveu mecanismos que interferem nas vias de regulação da resposta imune, assegurando sua disseminação (KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006), o que demonstra que o conhecimento existente sobre a resposta imune a esse vírus ainda é reduzido e necessita ser melhor explorado.

A importância do desenvolvimento desses mecanismos, no entanto, vai muito além do sucesso isolado do rinovírus enquanto patógeno humano. Um crescente número de evidências sugere que a infecção pelo HRV é fator predisponente de exacerbações de doenças respiratórias tais como a asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica e a fibrose cística. O papel do rinovírus enquanto fator predisponente de doenças respiratórias, no entanto, não se limita apenas a essas exacerbações. Doenças classicamente associadas a infecções bacterianas, tais como a sinusite, a bronqueolite e especialmente a pneumonia adquirida na comunidade estão cada vez mais sendo associadas a infecção pelo HRV.

A pneumonia adquirida na comunidade é importante causa de morbidade entre crianças em países desenvolvidos, e gera profundo impacto no sistema de saúde desses países em função do alto número de hospitalizações necessárias. Em países em desenvolvimento a incidência de pneumonia é ainda maior, representando ainda uma das principais causas de mortalidade entre crianças (TSOLIA et al., 2004).

Segundo o *The Global Burden of Disease Study*, as infecções do trato respiratório inferior, incluindo as pneumonias adquiridas na comunidade, foram ranqueadas como segunda principal causa de morte e de anos de vida perdidos, no ano de 2013. Em termos de incidência, as pneumonias adquiridas na comunidade apresentam um gráfico em aspecto de “U”, afetando principalmente crianças com menos de cinco anos de idade e adultos com mais de 65 anos (PRINA; RANZANI; TORRES, 2015).

Vírus tais como o HRSV são comumente associados a quadros de pneumonia em crianças, mas o advento de técnicas moleculares mais sensíveis, redesignou o papel do rinovírus humano, tido unicamente como causador de infecções do trato respiratório superior, como importante patógeno em quadros associados ao trato respiratório inferior (TSOLIA et al., 2004).

O estudo de Tsolia e colaboradores (2004) conduzido em crianças em idade escolar hospitalizadas com pneumonia adquirida na comunidade, demonstrou, por exemplo, que 65% dos indivíduos foram positivamente analisados para infecções virais, e que em 45% destes a presença de RNA de HRV foi detectada.

Apesar do controverso papel das infecções virais no desencadeamento de quadros de pneumonia, é crescente o número de evidências que apontam que co-infecções entre vírus e bactérias possuem um papel crítico no surgimento da doença. Evidências de infecções mistas entre vírus e bactérias foram registradas em até 45% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade (TSOLIA et al., 2004).

O *S. pneumoniae* é o principal agente causador das pneumonias adquiridas na comunidade mundialmente, independentemente da faixa etária (HOWARD et al., 2005; WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012; DRIJKONINGEN; ROHDE, 2014). Na Europa, cerca de 35% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade são causados por *S. pneumoniae* (WELTE; TORRES; NATHWANI, 2012), mundialmente, são cerca de 27,3% (SAID et al., 2013). A frequente associação entre o rinovírus humano e os quadros de pneumonia, indicam que além de causar efeitos que predisponham infecções bacterianas subsequentes de uma maneira geral, o HRV parece causar um favorecimento específico das infecções causadas por *S. pneumoniae*.

Um estudo conduzido por Juven e colaboradores (2000) com 254 crianças hospitalizadas em função de pneumonia adquirida na comunidade, demonstrou que das 215 crianças que tiveram o agente etiológico determinado, cerca de 33% apresentaram co-infecção pelo rinovírus humano e por *S. pneumoniae*.

Outro estudo conduzido por Honkinen e colaboradores (2012), demonstrou ao analisar o escarro de 76 crianças com pneumonia adquirida na comunidade, a presença concomitante de HRV e *S. pneumoniae* em 12 dos 23 casos de infecção por HRV. A co-infecção causada por HRV – *S. pneumoniae* foi a mais frequente, sendo observada em 16% das amostras (HONKINEN et al., 2012; RUUSKANEN; WARIS; RAMILO, 2013). De maneira similar, a alta frequência da co-infecção HRV – *S. pneumoniae* repetiu-se em um estudo com indivíduos adultos com pneumonia adquirida na comunidade (JENNINGS et al., 2008), assim como também foi observada em idosos com idade média de 70 anos (JENNINGS et al., 2008; RUUSKANEN et al., 2011).

Avaliando apenas os impactos econômicos e na qualidade de vida causados isoladamente pelo rinovírus humano, em função da síndrome do resfriado comum, a importância de se melhor entender esse patógeno já seriam justificáveis. O crescente

número de evidências de que a influência das infecções pelo HRV ultrapassa quadros clínicos de infecções leves do trato respiratório, mesmo em indivíduos que não apresentam sintomas dessa infecção, torna ainda mais alarmante a necessidade de reposicionar o rinovírus humano como importante problema de saúde pública.

4.1 – Impacto do rinovírus humano na imunidade e favorecimento de infecções bacterianas

Diferentes impactos causados pela interação do rinovírus humano e algumas células do sistema imune demonstram o quanto o papel desse vírus como agente modulador da resposta imune ainda precisa ser avaliado.

O estudo de Korpi-Steiner e colaboradores (2006) apresentou evidências, por exemplo, de uma modulação causada pelo HRV, de maneira independente de replicação. Nesse estudo foi observado um robusto aumento na produção de CXCL10, uma quimiocina com função quimioatrativa para linfócitos Th1 ativados e células NK, em monócitos humanos expostos ao HRV-16, pertencente ao grupo de rinovírus que interage com as células do hospedeiro através de ICAM-1. Esse aumento expressivo da produção de CXCL10 foi positivamente associado à ativação da via de sinalização JAK/STAT, através da fosforilação de STAT1. A fosforilação de STAT1, por sua vez, foi induzida pela ligação de IFN- α aos receptores de IFNs do tipo I, indicando que além do aumento da expressão de CXCL10, a interação entre HRV-16 e monócitos também promove aumento na produção de IFNs do tipo I.

O estudo de Stöckl e colaboradores (1999), apresenta dados que corroboram com a proposição do estudo de Korpi-Steiner e colaboradores (2006) sobre o papel dispensável da capacidade replicativa do rinovírus humano em induzir alterações na resposta imune. Neste estudo realizado em 1999, foram analisados os sobrenadantes de culturas de monócitos humanos, que frente à interação com o HRV-14, tiveram um aumento biologicamente significativo na quantidade produzida da citocina IL-10. Foi demonstrado ainda a inibição na produção de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-1 β , IL-12 e TNF- α , mesmo quando essas células foram previamente ativadas com LPS/IFN gama. O estímulo da IL-10 per se modula negativamente a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias e induz alterações fenotípicas/funcionais

observadas nos monócitos, tais como a drástica inibição da expressão de moléculas essenciais para a função de apresentação antigênica destas células, como o complexo MHC II e CD86 (STÖCKL et al., 1999)

As alterações funcionais observadas nos monócitos em consequência da interação com o HRV-14 já seriam suficientes para impactar a interface entre a imunidade inata e a adaptativa, visto que é possível especular que a diminuição na expressão de moléculas envolvidas na apresentação antigênica pode comprometer este processo, mas o estudo de Stöckl e colaboradores (1999) demonstrou ainda que a produção de IL-10 pelos fagócitos mononucleares induzida pela interação com HRV-14 também gera impactos diretos em células da imunidade adaptativa, sendo observada uma diminuição da proliferação de células T e das suas respostas antígeno-específicas.

De maneira a discriminar se os impactos causados pelo HRV-14 foram de fato independentes de replicação viral nas células expostas, também foi avaliado o efeito da adição da droga antiviral WIN52035-2 nas culturas. Esta droga possui ação bloqueadora dos sítios de ligação encontrados no capsídeo viral para o receptor celular ICAM-1, e sua adição nas culturas celulares reverteu o efeito inibitório causado pelo HRV-14.

O estudo de Kirchberger e colaboradores (2006) demonstrou outro relevante impacto causado pelo rinovírus humano em fagócitos mononucleares, que ocorre independente da replicação viral ativa nessas células. A interação entre o HRV e fagócitos mononucleares através da ligação do capsídeo viral com o receptor ICAM-1 induz a agregação homotípica de monócitos e de células dendríticas derivadas de monócitos. Tal aumento da adesividade entre essas células, induzido pelo rinovírus, foi confirmado através do bloqueio dos receptores com anticorpos monoclonais anti-ICAM-1, que reverteu o aumento de adesividade causado pelo vírus. A necessidade de um processo ativo de replicação viral nessas células como mecanismo indutor do aumento da adesividade foi descartado através da observação de que partículas virais inativadas por luz UV de forma a perder a capacidade replicativa, também promoviam o aumento da adesividade intercelular.

Fagócitos mononucleares com tal aumento de adesividade intercelular possivelmente mantem-se durante um período maior do que o usual nos sítios de

infecção, o que pode indicar que tal emigração tardia das células apresentadoras de antígeno para os tecidos linfoides e linfonodos pode ser um dos mecanismos envolvidos em uma resposta adaptativa tardia. Esse possível envolvimento pode explicar porque os anticorpos neutralizantes anti-HRV são detectados tão tardiamente pós-infecção.(KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006)

Em contrapartida, os estudos de Oliver e colaboradores (2008) e Laza-Stanca e colaboradores (2006), demonstraram, que macrófagos de diferentes origens, parecem ter alterações em suas respostas causadas em função de replicação viral. No estudo de Oliver e colaboradores (2008) foi demonstrado que partículas virais de HRV-16 e RNA proveniente do rinovírus humano são detectados em macrófagos alveolares de 3 a 10 dias pós exposição ao vírus, e que a produção de citocinas tais como a IL-8 e TNF- α , sofrem aumento nas células expostas ao vírus em seu estado infectivo natural, quando em comparação com as células expostas ao rinovírus inativado por UV (OLIVER et al., 2008).

A exposição a partículas virais de HRV-16 com plena capacidade replicativa também reduziu a capacidade de resposta desses macrófagos alveolares a substâncias de origem bacteriana tais como o LPS e o LTA, e diferentemente do que foi averiguado por Stöckl e colaboradores (1999), essa perturbação na resposta imune causada por HRV não foi mediada pela produção autócrina de IL-10.

Difícilmente as alterações induzidas pela infecção com HRV nas funções dos macrófagos alveolares são de carácter inespecífico, visto que a habilidade dessas células em fagocitar partículas de látex não foi alterada, enquanto sua capacidade de fagocitar biopartículas bacterianas apresentou redução.

Ainda nesse estudo, foi verificada a persistência e detecção de virions e RNA proveniente do HRV-16 em macrófagos alveolares. Considerando que foi possível isolar virions infectivos de macrófagos alveolares infectados, mesmo após 3 dias da exposição ao rinovírus, sugere-se que ou o rinovírus possua a capacidade de ativamente infectar macrófagos alveolares humanos ou que as partículas virais sejam internalizadas por um processo de fagocitose, e não são imediatamente eliminadas. Considerando também que mesmo 10 dias após a exposição ao rinovírus, ainda foi possível a detecção de RNA viral em macrófagos alveolares infectados, sugere-se que não só o rinovírus tenha uma sobrevivência como possivelmente pode se replicar em

baixos níveis por um tempo limitado nessas células (OLIVER et al., 2008)

Mesmo 4 dias pós exposição ao HRV, a indução de citocinas tais como TNF- α e IL-8 por produtos bacterianos, encontrava-se reduzida, o que por sua vez, pode indicar um impacto duradouro da infecção pelo rinovírus na modulação do sistema imune (OLIVER et al., 2008)

No estudo de Laza-Stanca e colaboradores (2006) foi investigada a habilidade do HRV em infectar macrófagos humanos, e os possíveis mecanismos moleculares envolvidos na produção de TNF- α nessas células infectadas. O desenho do estudo considerou a heterogeneidade intrínseca das respostas de monócitos e de diferentes populações de macrófagos, ressaltando que o processo de diferenciação de macrófagos é dependente de estímulos locais, gerando células com diferentes perfis de resposta (HART et al., 1999; PIRHONEN et al., 1999; LASKIN; WEINBERGER; LASKIN, 2001; AKAGAWA, 2002; HUME et al., 2002). Procurando um maior rendimento do que o obtido através da colheita de macrófagos alveolares, o estudo se utilizou de células de linhagem leucêmica THP-1, diferenciadas em macrófagos, e macrófagos derivados de monócitos do sangue periférico (MDM) (LAZA-STANCA et al., 2006)

O padrão de infecção encontrados nos macrófagos diferenciados a partir de células THP-1 se mostrou semelhante ao padrão exibido por células do epitélio respiratório. A detecção de RNA viral após 72 horas da exposição, liberação de partículas virais por pelo menos 0,1% das células infectadas e produção de TNF- α dependente de replicação também demonstraram que a replicação em MDMs também é possível, sendo, no entanto, altamente limitada. A observação de uma discrepância entre o número de células positivamente marcadas para protease viral 3C, essencial ao processo replicativo (19%) e o número de células que de fato liberam partículas virais (0,1%) indica ainda que o processo replicativo sofre uma interrupção na maioria dos MDMs, com apenas um número reduzido de células sustentando o ciclo de replicação completo (LAZA-STANCA et al., 2006)

A detecção de IFNs do tipo I no sobrenadante das culturas de MDMs também é indicativo de replicação viral, visto que esse perfil de citocinas é induzido de forma dependente de replicação. As diferenças observadas entre o padrão replicativo apresentado por MDMs e macrófagos derivados de THP-1 também pode ser explicado

pela produção e presença de IFNs do tipo I nas culturas, visto que estes foram encontrados apenas em quantidades desprezíveis nas culturas de macrófagos derivados de células THP-1 (LAZA-STANCA et al., 2006)

De maneira geral, o estudo de Laza-Stanca e colaboradores (2006), produziu evidências de que a limitada replicação viral sustentada em MDMs é estímulo suficiente para induzir a translocação de NF κ B e a produção de TNF- α .

Já a replicação do rinovírus em macrófagos primários tem o mesmo desfecho observado em estudos conduzidos com HRSV e o vírus influenza. Os dois vírus são capazes de infectar macrófagos, mas sua replicação não é detectada, havendo ausência da liberação de novas partículas virais.

Longe de surgir um consenso na literatura sobre a necessidade da capacidade replicativa em células imunes como mecanismo imunomodulador do HRV ou unicamente da necessidade de interação entre o capsídeo do vírus e os receptores das células hospedeiras, os diversos estudos apontam para uma mesma direção, onde independentemente do mecanismo utilizado pelo vírus, as alterações ocasionadas favorecem o surgimento de infecções bacterianas posteriores, mesmo quando essas alterações comparadas entre si aparentam apresentar perfis opostos.

É tentador, por exemplo, frente aos dados observados por Stöckl e colaboradores (1999), especular se a diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias e o robusto aumento da produção de IL-10, induzido em monócitos em função da interação com o HRV, não seriam responsáveis por alterações críticas na imunidade local dos sítios de infecção do rinovírus. A redução da imunocompetência de células imunes pós-interação com HRV pode predispor os indivíduos afetados a infecções bacterianas subsequentes, em função de uma resposta imune comprometida, e poderia possivelmente explicar o alto número de ocorrência de bronquite, sinusite, otite média e pneumonias de origem bacteriana em indivíduos infectados com HRV.

Mesmo os estudos que propõem que a capacidade de sustentar um processo replicativo ativo do vírus é um fator indispensável da imunomodulação promovida pelo HRV apresentam evidências de que a infecção pelo rinovírus é potencial fator de risco para infecções bacterianas posteriores. Apesar de não corroborarem com os dados

apresentados por Stöckl e colaboradores (1999), que sugerem a mudança de um perfil de citocinas pró-inflamatórias para um perfil de citocina imunossupressora como principal hipótese sobre esse risco aumentado, o estudo de Oliver e colaboradores (2008), apresentou dados claros sobre a capacidade reduzida que macrófagos alveolares infectados por HRV têm em produzir citocinas essenciais a um processo inflamatório efetivo em resposta a produtos bacterianos. As evidências apontadas nesse estudo corroboram a proposição de que infecções causadas pelo rinovírus humano podem predispor infecções bacterianas em função de uma modulação imune causada pelo vírus, onde a diminuição da expressão de IL-8 induzida por produtos bacterianos afeta diretamente o recrutamento de neutrófilos, a primeira classe de granulócitos a agir nos sítios de infecção, e onde o próprio processo de fagocitose de produtos bacterianos se mostrou ineficiente. É importante ressaltar que o estudo conduzido por Laza-Stanca e colaboradores (2006), averiguou unicamente o status de NFkB e a produção de TNF- α em macrófagos expostos ao HRV-14, de modo que a produção de IL-10 não foi dosada e nem a capacidade de resposta a produtos bacterianos/bactérias.

Outra classe de células do sistema imune que parecem ser afetadas pela interação com o rinovírus humano são as Células Dendríticas. As células dendríticas configuram a principal classe de células apresentadoras de antígeno, e possuem papel central na ativação de células T e na manutenção da imunidade. Pelo importante papel tanto na imunidade inata quanto na imunidade adaptativa, é evidente que diversos vírus tenham como objetivo a modulação das funções dessas células visando evadir o sistema imune (PALUCKA; BANCHEREAU, 2002; FINLAY; MCFADDEN, 2006; KIRCHBERGER; MAJDIC; STÖCKL, 2006)

O estudo de Kirchberger e colaboradores (2005), baseando-se nas observações de Stöckl e colaboradores (1999), averiguou o impacto da interação entre HRV-14 e células dendríticas. Sendo os monócitos as células precursoras das células dendríticas, esperava-se que as funções das DCs fossem moduladas pelo rinovírus em função da produção de IL-10 da mesma maneira que os monócitos. Embora pequenas quantidades de IL-10 tenham sido produzidas pelas células dendríticas, a utilização de anticorpos monoclonais anti-IL-10 falharam em reverter a inibição observada nas DCs, indicando que o rinovírus modula as funções acessórias dessas células por outros mecanismos.

De forma análoga ao que foi observado em monócitos no estudo realizado por Stöckl e colaboradores (1999), o engajamento do receptor ICAM-1 mostrou-se essencial no processo de alteração das funções das células dendríticas ao interagir com o HRV-14. A necessidade desse engajamento foi demonstrada através da adição da droga antiviral WIN52035-2 nas culturas, revertendo os efeitos inibitórios promovidos pelo vírus. Além disso, foi demonstrado que o HRV-2, que utiliza LDLR na interação vírus – célula do hospedeiro, não foi capaz de promover a mesma resposta inibitória, abrindo espaço para discussão se a capacidade imunomoduladora do rinovírus humano é restrita aos sorotipos que interagem com as células do hospedeiro através do receptor ICAM-1.

A expressão de moléculas co-estimulatórias das funções de células dendríticas tais como CD40, CD58, CD80 e CD86, não foi alterada em função da interação com HRV-14. Da mesma forma, o padrão de expressão das moléculas de MHC do tipo I e MHC do tipo II, conhecidos alvos de mecanismos de evasão viral, permaneceu normal. Visto que as características necessárias à ativação de células T por células dendríticas permaneceram intactas, mas sua capacidade real de ativar os linfócitos encontrava-se inibida, foi proposto que o HRV teria a capacidade de alterar o fenótipo de DCs induzindo a expressão de receptores inibitórios (KIRCHBERGER et al., 2005).

Dois desses receptores foram identificados nesse estudo: o B7-H1 e o receptor Sn. O B7-H1 é membro da família de receptores B7, e é uma molécula acessória com efeitos inibitórios exercidos através de sua ligação com o receptor PD-1 expresso em células T. O Sn por sua vez é membro da família de lectinas ligantes de ácido siálico, e que é frequentemente usado como marcador específico para macrófagos visto que não é expresso constitutivamente em monócitos, em linfócitos ou em células dendríticas. No entanto, sua expressão foi encontrada em DCs tratadas por 1-2 dias com HRV-14, e foi correlacionada com o surgimento de um fenótipo inibitório nessas células.

O CD43 foi descrito recentemente como sendo ligante de Sn presente em células T. Considerada uma molécula de emparelhamento, o CD43 é deslocado da sinapse imunológica durante a apresentação de antígenos das APCs às células T, ganhando localização no polo distal da célula T. A presença de um contra-receptor para CD43, como o é a molécula Sn expressa em DCs tratadas com rinovírus humano,

pode interferir com a movimentação apropriada do CD43 para o polo distal da célula T. Como consequência dessa ligação, a formação da sinapse imunológica, que é essencial para ativação completa da célula T, pode estar sendo impedida. As interações entre a molécula B7-H1 e o receptor PD-1, bem como a interação entre a molécula Sn e o receptor CD43, podem juntos configurar um sinal inibitório potente o bastante que explique o estado anérgico induzido em linfócitos T pela ativação através de células dendríticas expostas ao HRV. O resultado da modulação das funções das DCs por parte dos vírus pode ser um estado de imunossupressão transitório, ou em piores cenários, persistente, frequentemente associado com infecções bacterianas subsequentes ou início de quadros de infecção viral persistente (KIRCHBERGER et al., 2005).

O estudo de Dong e colaboradores (1999), demonstrou que o engajamento de receptores B7-H1 é responsável por estimular a produção da interleucina-10 em linfócitos T, e pode estar envolvido com aumento de apoptose nessas células (DONG et al., 1999).

No estudo de Ruuskanen e colaboradores (2012), observou-se uma maior demora no *clearance* bacteriano em ratos previamente infectados pelo HRV. Essa demora foi positivamente associada a uma menor produção de quimiocinas em resposta a *Haemophilus influenzae* não-tipificável, bem como uma supressão no recrutamento neutrofílico. Esses eventos foram atribuídos a degradação da proteína IRAK-1 pelo rinovírus humano (UNGER et al., 2012) A proteína IRAK-1 (do inglês *Interleukin-1 receptor-associated kinase 1*) é uma das tirosina-quiinases que se associa ao receptor de IL-1 quando este é estimulado, sendo parcialmente responsável pela regulação positiva de NFκB induzida por IL-1.

Em um estudo conduzido com voluntários saudáveis experimentalmente infectados pelo HRV-16, demonstrou-se também que a presença do rinovírus altera a composição da microbiota do trato respiratório superior (HOFSTRA et al., 2015). O estudo demonstrou que a infecção causada pelo HRV-16 é associada a tendências direcionadas ao aumento da abundância relativa de bactérias dos gêneros *Haemophilus* e *Neisseria*, e de maneira mais discreta, de bactérias do gênero *Staphylococcus*.

Todos esses mecanismos expostos potencialmente favorecerem o surgimento

de infecções bacterianas posteriores a infecção pelo HRV. A abordagem de mecanismos específicos, no entanto, demonstra as possíveis razões da existência de um favorecimento particular de infecções pneumocócicas posteriormente a infecções causadas pelo rinovírus.

4.2 – Favorecimento de infecções pneumocócicas pelo rinovírus humano

As funções exercidas pelos IFNs do tipo I para estabelecer um estado antiviral em epitélios infectados por vírus de maneira a controlar a expansão da infecção, já são extensamente compreendidos e descritos na literatura. O papel das células epiteliais e dessas citocinas em infecções bacterianas, em contrapartida, ainda é largamente desconsiderado.

Diversos estudos, incluindo o de Parker e colaboradores (2011), no entanto, demonstram que os IFNs do tipo I exercem um papel potencialmente crucial no controle das infecções pneumocócicas. Neste estudo foi demonstrado que as células do epitélio respiratório desempenham participação ativa nos estágios iniciais de reconhecimento de *S. pneumoniae*, elicitando uma resposta imune mediada pela ativação da cascata dos IFNs do tipo I, induzida pelo acúmulo intracelular de DNA proveniente do pneumococo.

O trato respiratório superior é continuamente exposto a uma microbiota de bactérias comensais, mas os componentes bacterianos de uma maneira geral, e em especial o DNA proveniente de microorganismos lisados, não ativam efetivamente as vias de sinalização da mucosa. O *S. pneumoniae*, no entanto, difere da maioria das bactérias comensais, em função de sua expressão da pneumolisina (PLY), uma toxina com capacidade de formar grande poros em membranas celulares, e que consequentemente permite que partículas de origem bacteriana ganhem entrada nas células desencadeando as vias de sinalização que resultam na produção dos IFNs do tipo I. Em um modelo de colonização da nasofaringe, a rota mais comum de infecção pneumocócica, a resposta de IFNs do tipo I, análoga a resposta induzida pelo vírus influenza, contribuiu para a eliminação da bactéria.

O papel da sinalização de IFNs do tipo I em resposta a infecções pneumocócicas também foi avaliado por Weigent e colaboradores (1986), que

demonstrou através de um modelo animal o aumento da susceptibilidade a infecções pneumocócicas em camundongos tratados com anticorpos monoclonais anti-IFN- α/β . Mancuso e colaboradores (2007), também investigaram a importância da sinalização de IFNs do tipo I, induzida por *S. pneumoniae*, em modelos de sepse e meningite, encontrando dados que corroboram as observações de Weigent e colaboradores (WEIGENT et al., 1986; MANCUSO et al., 2007; PARKER; MARTIN; SOONG, 2011).

O papel da indução de IFNs do tipo I no contexto de pneumonias pneumocócicas ativas é menos claro, no entanto, visto que modelos experimentais de pneumonia que utilizaram inoculação direta do pneumococo no epitélio traqueal falharam em demonstrar a mesma ativação ocorrida do epitélio da nasofaringe. Porém, levando em consideração que a colonização do trato respiratório superior precede a colonização do trato respiratório inferior e desenvolvimento de quadros de pneumonia pneumocócica, a colonização da nasofaringe continua ocupando papel crítico na patogênese de infecções pneumocócicas sistêmicas.

Segundo os dados observados por Parker e colaboradores (2011), o sensor citossólico de DNA, DAI, parece estar implicado na indução de IFNs do tipo I induzido pelo DNA pneumocócico, tendo sido observada uma significativa indução da expressão de DAI induzida por *S. pneumoniae*. Os componentes posteriores dessa via, tais como STING, TBK1 e IRF-3, também estão envolvidos na indução da produção de IFN- β pelo pneumococo.

Tendo em vista o papel de IFNs do tipo I no controle da colonização de epitélios, etapa essencial ao processo infeccioso pneumocócico, e na eliminação ativa da bactéria, é possível especular que mecanismos que interfiram com a produção de IFNs impactem o sucesso da infecção pela bactéria.

Evidências sugerem que o HRV, como tantos outros vírus, possua mecanismos que inibem respostas antivirais através da clivagem de proteínas envolvidas no reconhecimento de vírus (KOTLA et al., 2008; BARRAL et al., 2009; DRAHOS; RACANIELLO, 2009).

Um estudo conduzido por Barral e colaboradores (2009), observou a clivagem da proteína RIG-I, em células HeLa infectadas com picornavírus, tais como o poliovírus, ecovírus do tipo 1, o vírus da encefalomiocardite e os sorotipos 1A e 16 do

rinovírus humano. Um estudo posterior desse grupo, já havia demonstrado a degradação de outro sensor citoplasmático de RNA, a proteína MDA-5, durante infecções por picornavírus, envolvendo proteassomos e caspases. A inibição dessas proteases celulares, no entanto, não foi positivamente associada à degradação da proteína RIG-I induzida por picornavírus. Os dados observados demonstram, na verdade, que a degradação da proteína RIG-I é realizada pela protease viral 3CPro, codificada e expressa no material genético desses vírus.

O estudo de Kotla e colaboradores (2008), por sua vez, avaliou a resposta de IFNs do tipo I e o status de IRF-3 em células A549 infectadas com HRV-14. Os resultados apresentados demonstraram que a infecção por HRV-14 não foi capaz de induzir uma forte expressão de IFNs do tipo I, evidenciada por baixíssimos níveis de RNAm de IFN- β . A análise dos fatores de transcrição envolvidos na ativação desse tipo de resposta, revelou que tanto NF κ B quanto ATF-2 foram normalmente ativados em resposta à infecção, mas em contrapartida, o fator IRF-3 não apresentou ativação aparente. A detecção inexistente da fosforilação, homodimerização e translocação nuclear de IRF-3, indica que esse fator não é efetivamente ativado em células infectadas por HRV-14. A ausência da ativação de IRF-3 apesar da ativação efetiva dos fatores NF κ B e ATF-2, sugere a possibilidade de que o HRV-14 previna a ativação de IRF-3 de maneira a inibir a indução de RNAm de IFN- β e consequentemente de respostas antivirais associadas aos IFNs do tipo I.

O estudo de Drahos e colaboradores (2009), por sua vez, corrobora os dados encontrados por Koltá e colaboradores (2008), e sugere ainda a degradação da proteína adaptadora MAVS como possível mecanismo envolvido na inibição das funções do fator IRF-3. Neste estudo foi observada a expressão de RNAm de IFN- β em células HeLa infectadas com HRV-1A. No entanto, os níveis de expressão foram muito menores do que aqueles induzidos por outros vírus. Consistente com o que foi observado por Koltá e colaboradores (2008) em relação ao HRV-14, a dimerização de IRF-3 não foi detectada em células infectadas por HVR-1A. Tendo em vista que a fosforilação de IRF-3, é mediada por quinases que dependem de sinais recebidos por proteínas adaptadoras, tal como MAVS, que por sua vez são ativadas por MDA-5 ou RIG-I, o status da proteína adaptadora foi avaliado.

Os dados observados demonstram que MAVS é clivada em células infectadas por HRV-1A, o que justificaria a ausência de dímeros de IRF-3. Especula-se ainda que existe a possibilidade de ocorrerem modificações também com as quinases responsáveis pela fosforilação de IRF-3, IKK ϵ e TBK1, mas a degradação de MAVS é modificação suficiente para impedir a homodimerização de IRF-3. Os resultados observados por Drahos e colaboradores (2009) demonstram ainda que a clivagem de MAVS durante a infecção de células por HRV-1A é realizada por uma dentre duas proteases virais, 2APro e 3CPro, de maneira dependente das caspases. Essas proteases são responsáveis pelo processamento da poliproteína viral dos rinovírus.

É possível especular que a perturbação causada nas vias de sinalização que resultam na produção de IFNs do tipo I, promovidas pelo rinovírus humano, exerça impacto negativo nas respostas ao pneumococo, favorecendo assim a colonização do epitélio por essa bactéria. Visto que ainda é desconhecida a durabilidade dos efeitos causados pelo HRV, ainda é necessário explorar a extensão temporal deles, de maneira a melhor compreender os riscos de infecções mistas e infecções subsequentes de HRV e *S. pneumoniae*.

Outro importante fator associado a infecção por HRV que potencialmente favorece as infecções por *S. pneumoniae*, é o aumento da expressão de receptores do fator de ativação plaquetária (PAF-R) induzido pelo vírus.

Ainda não existe na literatura um consenso sobre quais seriam os receptores implicados nas etapas de aderência e invasão do tecido utilizados por *S. pneumoniae*, mas a hipótese mais aceita atualmente é a de que a bactéria se utiliza do receptor associado a proteína G do fator de ativação plaquetária (PAF-R), no qual a fosforilcolina expressa na parede celular do pneumococo teria a capacidade de se ligar (CUNDELL et al., 1996; ROSENOW et al., 1997).

Estudos com camundongos indicam também que o PAF-R possui envolvimento na evolução de infecções pneumocócicas do compartimento pulmonar para a corrente sanguínea, e da corrente sanguínea para o fluido cérebro-espinhal, transições essas que estão relacionadas ao surgimento de pneumonias pneumocócicas (ORIHUELA et al., 2004; MCCULLERS, 2006).

O fator de ativação plaquetária está implicado em diversas funções

leucocitárias, agregação e desgranulação plaquetária, processos inflamatórios e anafiláticos, portanto seu receptor é largamente expresso no organismo, mas já foi estabelecida uma relação entre a produção de citocinas pró-inflamatórias e um aumento na expressão de PAF-R (CUNDELL et al., 1995).

O estudo de Sumitomo e colaboradores (2012), demonstrou indiretamente a importância de PAF-R na aderência e colonização pelo *S. pneumoniae*. O estudo teve como objetivo averiguar se a ação inibitória do agente mucolítico, S-carboximetilcisteína (S-CMC), frente ao pneumococo, poderia ser atribuída a mecanismos de ação da droga sobre o PAF-R. Utilizando-se de células de epitélio alveolar previamente ativadas por IL-1, o estudo demonstrou que apesar do aumento de PAF-R em função da ativação inflamatória, o agente S-CMC eficientemente inibiu a aderência dos pneumococos ao epitélio. Os efeitos da adição de S-CMC nas culturas sobre a expressão de PAF-R também foram investigados, tendo sido demonstrado que o tratamento das células com o agente mucolítico reduziu o PAF-R tanto em relação ao seu RNAm quanto em níveis pós-transcricionais (SUMITOMO et al., 2012).

No estudo de Ishizuka e colaboradores (2003) a infecção de células humanas epiteliais da traqueia com HRV-14 foi positivamente relacionado ao aumento da expressão dos receptores PAF-R e aumento da aderência de *S. pneumoniae* às células. O aumento na aderência bacteriana e na expressão de RNAm de PAF-R foi evidenciado unicamente em culturas que foram expostas a HRV-14 com capacidade infectiva. Culturas expostas ao rinovírus inativado por luz UV não apresentaram aumento na aderência de pneumococos. A adição de um anticorpo monoclonal anti-ICAM1 e de um inibidor específico de PAF-R, Y-24180, reduziram o número de bactérias aderidas às células, enquanto a adição do próprio PAF inibiu o aumento da aderência de *S. pneumoniae* induzido por HRV-14.

Foi demonstrado também que o aumento na expressão de PAF-R é possivelmente dependente da ativação de NFκB, visto que a ativação desse fator também se encontrava aumentada em células infectadas por HRV-14. A adição de um inibidor de NFκB nas culturas, PDTC, inibiu o aumento no número de pneumococos aderidos às células induzido pelo rinovírus, sugerindo que o aumento

da expressão de PAF-R está potencialmente relacionado a uma maior ativação de NFκB.

Em suma, o que o estudo de Ishizuka e colaboradores (2003), conseguiu demonstrar foi a capacidade do rinovírus humano em estimular o aumento da expressão de PAF-R em células epiteliais, e dessa forma contribuir para a infecção por *S. pneumoniae* ao aumentar sua aderência.

5 – CONCLUSÃO

Através da avaliação da literatura científica disponível é possível justificar a considerável prevalência da co-infecção HRV – *S. pneumoniae*. Diversos estudos elucidaram os efeitos da infecção pelo rinovírus humano nas células do hospedeiro, demonstrando que as alterações promovidas pelo vírus, não só possuem a capacidade de favorecer infecções bacterianas subsequentes de uma maneira geral, como favorecem especificamente o sucesso das infecções pelo *S. pneumoniae*.

Apesar do aparente crescimento no conhecimento sobre essas co-infecções, o número de estudos que avaliam modelos de co-infecção ou infecção sequencial entre HRV e o pneumococo ainda são escassos.

Tais estudos são necessários para aumentar a compreensão sobre as alterações induzidas pelo rinovírus que favorecem especificamente a infecção por *S. pneumoniae*, e seus impactos no desenvolvimento de pneumonias, e desta forma contribuirão para se ressaltar a importância relativa dos rinovírus e do impacto dessas infecções na saúde pública.

6 – REFERÊNCIAS

ADAMS, P. F.; HENDERSHOT, G. E.; MARANO, M. A. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. **Vital and health statistics. Series 10, Data from the National Health Survey**, n. 200, p. 1–203, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15782448>>.

AKAGAWA, K. S. Functional heterogeneity of colony-stimulating factor-induced

human monocyte-derived macrophages. **International Journal of Hematology**, v. 76, n. 1, p. 27–34, 2002.

ALBIGER, B.; DAHLBERG, S.; SANDGREN, A.; WARTHA, F.; BEITER, K.; KATSURAGI, H.; AKIRA, S.; NORMARK, S.; HENRIQUES-NORMARK, B. Toll-like receptor 9 acts at an early stage in host defence against pneumococcal infection. **Cellular Microbiology**, v. 9, n. 3, p. 633–644, 2007.

ALBIGER, B.; SANDGREN, A.; KATSURAGI, H.; MEYER-HOFFERT, U.; BEITER, K.; WARTHA, F.; HORNEF, M.; NORMARK, S.; NORMARK, B. H. Myeloid differentiation factor 88-dependent signalling controls bacterial growth during colonization and systemic pneumococcal disease in mice. **Cellular microbiology**, v. 7, n. 11, p. 1603–1615, 2005.

ALCAMI, A.; KOSZINOWSKI, U. H. Viral mechanisms of immune evasion. **Trends in Microbiology**, v. 8, n. 9, p. 410–418, 2000.

ALEXOPOULOU, L.; CZOPIK HOLT, A.; MEDZHITOV, R.; FLAVELL, R. A. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappa B by Toll-like receptor 3. **Nature**, v. 413, n. 6857, p. 732–738, 2001. Disponível em: <<Go to ISI>://000171608000044>.

ANDRIES, K.; DEWINDT, B.; SNOEKS, J.; WOUTERS, L.; MOEREELS, H.; LEWI, P. J.; JANSSEN, P. A. Two groups of rhinoviruses revealed by a panel of antiviral compounds present sequence divergence and differential pathogenicity. **Journal of virology**, v. 64, n. 3, p. 1117–23, 1990. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=249225&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

ASANO, K.; CHEE, C. B.; GASTON, B.; LILLY, C. M.; GERARD, C.; DRAZEN, J. M.; STAMLER, J. S. Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene expression, regulation, and activity in human lung epithelial cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 91, n. 21, p. 10089–93, 1994. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=44963&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

AVADHANULA, V.; RODRIGUEZ, C. a; DEVINCENZO, J. P.; WANG, Y.; WEBBY, R. J.; ULETT, G. C.; ADDERSON, E. E. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. **Journal of virology**, v. 80, n. 4, p. 1629–1636, 2006.

BARBER, G. N. Cytoplasmic DNA innate immune pathways. **Immunological Reviews**, v. 243, n. 1, p. 99–108, 2011.

BARRAL, P. M.; SARKAR, D.; FISHER, P. B.; RACANIELLO, V. R. RIG-I is cleaved during picornavirus infection. **Virology**, v. 391, n. 2, p. 171–176, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2009.06.045>>.

BERTINO, J. S. Cost burden of viral respiratory infections: issues for formulary decision makers. **The American journal of medicine**, v. 112 Suppl , p. 42S–49S, 2002.

BOBEK, V.; KOLOSTOVA, K.; PINTEROVA, D.; KACPRZAK, G.; ADAMIAK, J.; KOLODZIEJ, J.; BOUBELIK, M.; KUBECOVA, M.; HOFFMAN, R. M. A clinically relevant, syngeneic model of spontaneous, highly metastatic B16 mouse melanoma. **Anticancer Research**, v. 30, n. 12, p. 4799–4804, 2010.

BOCHKOV, Y. A.; GERN, J. E. Rhinoviruses and Their Receptors: Implications for Allergic Disease. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 16, n. 4, 2016.

CARTHY, J. B. M. C.; TUOMANEN, E. I. Adherence of *Streptococcus pneumoniae* to immobilized fibronectin . These include : Adherence of *Streptococcus pneumoniae* to Immobilized Fibronectin. **Infection and Immunity**, v. 63, n. 11, p. 4317–4322, 1995.

COLAMUSSI, M. L.; WHITE, M. R.; CROUCH, E.; HARTSHORN, K. L. Influenza A virus accelerates neutrophil apoptosis and markedly potentiates apoptotic effects of bacteria. **Blood**, v. 93, n. 7, p. 2395–403, 1999. Disponível em: <<http://www.bloodjournal.org/content/93/7/2395.abstract>>.

CUNDELL, D. R.; GERARD, C.; IDANPAAN-HEIKKILA, I.; TUOMANEN, E. I.; GERARD, N. P. PAF receptor anchors *Streptococcus pneumoniae* to activated human endothelial cells. **Adv Exp Med Biol**, v. 416, p. 89–94, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9131132>>.

- CUNDELL, D. R.; GERARD, N. P.; GERARD, C.; IDANPAAN-HEIKKILA, I.; TUOMANEN, E. I. **Streptococcus pneumoniae anchor to activated human cells by the receptor for platelet-activating factor.** *Nature*, 1995. . Disponível em: <http://www.researchgate.net/publication/15633239_Streptococcus_pneumoniae_anchor_to_activated_human_cells_by_the_receptor_for_platelet-activating_factor>.
- DAVIS, K. M.; NAKAMURA, S.; WEISER, J. N. Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 9, p. 3666–3676, 2011.
- DE GOUW, H. W. F. M.; GRÜNBERG, K.; SCHOT, R.; KROES, A. C. M.; DICK, E. C.; STERK, P. J. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. **European Respiratory Journal**, v. 11, n. 1, p. 126–132, 1998.
- DENNY, F. W. J. The clinical impact of human respiratory virus infections. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 152, n. Figure 1, p. 4–12, 1995. Disponível em: <http://www.atsjournals.org.ezproxy.library.ubc.ca/doi/pdf/10.1164/ajrccm/152.4_Pt_2.S4>.
- DESSING, M. C.; HIRST, R. A.; DE VOS, A. F.; VAN DER POLL, T. Role of Toll-like receptors 2 and 4 in pulmonary inflammation and injury induced by pneumolysin in mice. **PLoS ONE**, v. 4, n. 11, p. 2–7, 2009.
- DESSING, M. C.; SCHOUTEN, M.; DRAING, C.; LEVI, M.; VON AULOCK, S.; VAN DER POLL, T. Role played by Toll-like receptors 2 and 4 in lipoteichoic acid-induced lung inflammation and coagulation. **The Journal of infectious diseases**, v. 197, n. 2, p. 245–252, 2008.
- DONG, H.; ZHU, G.; TAMADA, K.; CHEN, L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. **Nature medicine**, v. 5, n. 12, p. 1365–1369, 1999.
- DOTZAUER, A. Innate and adaptive immune responses against picornaviruses and their counteractions: An overview. **World Journal of Virology**, v. 1, n. 3, p. 91, 2012.

DRAHOS, J.; RACANIELLO, V. R. Cleavage of IPS-1 in cells infected with human rhinovirus. **Journal of virology**, v. 83, n. 22, p. 11581–7, 2009. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/content/83/22/11581.long>>.

DRIJKONINGEN, J. J. C.; ROHDE, G. G. U. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 20 Suppl 5, p. 45–51, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14601750>>.

EINARSSON, O.; GEBA, G. P.; ZHU, Z.; LANDRY, M.; ELIAS, J. A. Interleukin-11: Stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness. **Journal of Clinical Investigation**, v. 97, n. 4, p. 915–924, 1996.

ENGELICH, G.; WHITE, M.; HARTSHORN, K. L. Neutrophil survival is markedly reduced by incubation with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: role of respiratory burst. **J Leukoc Biol**, v. 69, n. 1, p. 50–56, 2001. Disponível em: <<http://www.jleukbio.org/content/69/1/50.abstract>\n<http://www.jleukbio.org/content/69/1/50.full.pdf>>.

ESSA, S.; OWAYED, A.; ALTAWALAH, H.; KHADADAH, M.; BEHBEHANI, N.; AL-NAKIB, W. Mixed Viral Infections Circulating in Hospitalized Patients with Respiratory Tract Infections in Kuwait. **Advances in Virology**, v. 2015, p. 1–8, 2015. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/av/2015/714062/>>.

FALSEY, A. R. Human metapneumovirus infection in adults. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 27, n. 10 Suppl, p. S80–S83, 2008.

FANG, R.; TSUCHIYA, K.; KAWAMURA, I.; SHEN, Y.; HARA, H.; SAKAI, S.; YAMAMOTO, T.; FERNANDES-ALNEMRI, T.; YANG, R.; HERNANDEZ-CUELLAR, E.; DEWAMITTA, S. R.; XU, Y.; QU, H.; ALNEMRI, E. S.; MITSUYAMA, M. Critical Roles of ASC Inflammasomes in Caspase-1 Activation and Host Innate Resistance to *Streptococcus pneumoniae* Infection. **The Journal of Immunology**, v. 187, n. 9, p. 4890–4899, 1 nov. 2011. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1100381>>.

- FENDRICK, A. M.; MONTO, A. S.; NIGHTENGALE, B.; SARNES, M. The Economic Burden of Non-Influenza-Related Viral Respiratory Tract Infection in the United States. **JAMA Internal Medicine**, v. 163, n. 4, 2003.
- FINLAY, B. B.; MCFADDEN, G. Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 767–782, 2006.
- GERN, J. E. The ABCs of Rhinoviruses, Wheezing, and Asthma. **Journal of Virology**, v. 84, n. 15, p. 7418–7426, 2010. Disponível em: <<http://jvi.asm.org/cgi/content/long/84/15/7418>\n<http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.02290-09>>.
- GERN, J. E.; DICK, E. C.; KELLY, E. A.; VRTIS, R.; KLEIN, B. Rhinovirus-specific T cells recognize both shared and serotype-restricted viral epitopes. **The Journal of infectious diseases**, v. 175, n. 5, p. 1108–14, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9129073>>.
- GITLIN, L.; BARCHET, W.; GILFILLAN, S.; CELLA, M.; BEUTLER, B.; FLAVELL, R. a; DIAMOND, M. S.; COLONNA, M. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic:polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 22, p. 8459–8464, 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1464000&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.
- GONZALES, R.; MALONE, D. C.; MASELLI, J. H.; SANDE, M. A. Excessive Antibiotic Use for Acute Respiratory Infections in the United States. v. 94118, p. 757–762, 2001.
- HART, P. H.; BONDER, C. S.; BALOGH, J.; DICKENSHEETS, H. L.; DONNELLY, R. P.; FINLAY-JONES, J. J. Differential responses of human monocytes and macrophages to IL-4 and IL-13. **Journal of leukocyte biology**, v. 66, n. 4, p. 575–578, 1999.
- HEIKKINEN, T.; JÄRVINEN, A. The common cold. **Lancet**, v. 361, n. 9351, p. 51–59, 2003.
- HELLGREN, J.; CERVIN, A.; NORDLING, S.; BERGMAN, A.; CARDELL, L. O.

Allergic rhinitis and the common cold - High cost to society. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 65, n. 6, p. 776–783, 2010.

HENDLEY, J. O. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 50–55, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9207716>>.

HENDLEY, J. O.; WENZEL, R. P.; GWALTNEY, J. M. Transmission of Rhinovirus Colds by Self-Inoculation. **New England Journal of Medicine**, v. 288, n. 26, p. 1361–1364, 28 jun. 1973. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197306282882601>>.

HEYLBROECK, C.; BALACHANDRAN, S.; MARC, J.; DELUCA, C.; BARBER, G. N.; LIN, R.; HISCOTT, J.; SERVANT, M. J. The IRF-3 Transcription Factor Mediates Sendai Virus-Induced Apoptosis The IRF-3 Transcription Factor Mediates Sendai Virus-Induced Apoptosis. v. 74, n. 8, p. 3781–3792, 2000.

HOFSTRA, J. J.; MATAMOROS, S.; VAN DE POL, M. A.; DE WEVER, B.; TANCK, M. W.; WENDT-KNOL, H.; DEIJS, M.; VAN DER HOEK, L.; WOLTHERS, K. C.; MOLENKAMP, R.; VISSER, C. E.; STERK, P. J.; LUTTER, R.; DE JONG, M. D. Changes in microbiota during experimental human Rhinovirus infection. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, p. 336, 14 dez. 2015. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/336>>.

HONKINEN, M.; LAHTI, E.; ÖSTERBACK, R.; RUUSKANEN, O.; WARIS, M. Viruses and bacteria in sputum samples of children with community-acquired pneumonia: Viral and bacterial pneumonia. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 300–307, 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1469-0691.2011.03603.x/>>.

HORNUNG, V.; ELLEGAST, J.; KIM, S.; BRZÓZKA, K.; JUNG, A.; KATO, H.; POECK, H.; AKIRA, S.; CONZELMANN, K.-K.; SCHLEE, M.; ENDRES, S.; HARTMANN, G. 5'-Triphosphate RNA is the ligand for RIG-I. **Science**, v. 314, n. 5801, p. 994–997, 2006.

HOWARD, L. S. G. E.; SILLIS, M.; PASTEUR, M. C.; KAMATH, A. V.; HARRISON, B. D. W. Microbiological profile of community-acquired pneumonia in adults over the

last 20 years. **Journal of Infection**, v. 50, n. 2, p. 107–113, 2005.

HUME, D. A.; ROSS, I. L.; HIMES, S. R.; SASMONO, R. T.; WELLS, C. A.; RAVASI, T. The mononuclear phagocyte system revisited. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 72, n. 4, p. 621–627, 2002. Disponível em:
<<http://www.jleukbio.org/content/72/4/621.abstract>>.

IMAI, Y.; KUBA, K.; NEELY, G. G.; YAGHUBIAN-MALHAMI, R.; PERKMANN, T.; VAN LOO, G.; ERMOLAEVA, M.; VELDTHUIZEN, R.; LEUNG, Y. H. C.; WANG, H.; LIU, H.; SUN, Y.; PASPARAKIS, M.; KOPF, M.; MECH, C.; BAVARI, S.; PEIRIS, J. S. M.; SLUTSKY, A. S.; AKIRA, S.; HULTQVIST, M.; HOLMDAHL, R.; NICHOLLS, J.; JIANG, C.; BINDER, C. J.; PENNINGER, J. M. Identification of Oxidative Stress and Toll-like Receptor 4 Signaling as a Key Pathway of Acute Lung Injury. **Cell**, v. 133, n. 2, p. 235–249, 2008.

ISHIZUKA, S.; YAMAYA, M.; SUZUKI, T.; TAKAHASHI, H.; IDA, S.; SASAKI, T.; INOUE, D.; SEKIZAWA, K.; NISHIMURA, H.; SASAKI, H. Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. **J Infect Dis**, v. 188, n. 12, p. 1928–1939, 2003. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14673774>\n<http://jid.oxfordjournals.org/content/188/12/1928.full.pdf>>.

ISOLATION, H. O. F.; PHYSICAL, E. O. F. Rhinoviruses1 e. j. 1972.

JENNINGS, L. C.; ANDERSON, T. P.; BEYNON, K. a; CHUA, a; LAING, R. T. R.; WERNO, a M.; YOUNG, S. a; CHAMBERS, S. T.; MURDOCH, D. R. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. **Thorax**, v. 63, n. 1, p. 42–48, 2008.

KAINULAINEN, L.; VARPULA, M.; LIIPPO, K.; SVEDSTRÖM, E.; NIKOSKELAINEN, J.; RUUSKANEN, O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 104, n. 5, p. 1031–1036, 1999.

KATO, H.; TAKEUCHI, O.; SATO, S.; YONEYAMA, M.; YAMAMOTO, M.; MATSUI, K.; UEMATSU, S.; JUNG, A.; KAWAI, T.; ISHII, K. J.; YAMAGUCHI, O.; OTSU, K.; TSUJIMURA, T.; KOH, C.-S.; REIS E SOUSA, C.; MATSUURA, Y.; FUJITA, T.;

AKIRA, S. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. **Nature**, v. 441, n. 7089, p. 101–105, 2006.

KENEALY, T.; ARROLL, B.; KENEALY, T. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, v. 6, n. 3, p. CD000247, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733381>>.

KHAN, A. Q.; CHEN, Q.; WU, Z.; PATON, J. C.; SNAPPER, C. M. Both Innate Immunity and Type 1 Humoral Immunity to. **Society**, v. 73, n. 1, p. 298–307, 2005.

KHARITONOV, S. A.; YATES, D.; BARNES, P. J. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 2, p. 295–297, 1995.

KIRCHBERGER, S.; MAJDIC, O.; STEINBERGER, P.; BLÜML, S.; PFISTERSHAMMER, K.; ZLABINGER, G.; DESZCZ, L.; KUECHLER, E.; KNAPP, W.; STÖCKL, J. Human Rhinoviruses Inhibit the Accessory Function of Dendritic Cells by Inducing Sialoadhesin and B7-H1 Expression. **Journal of Immunology**, v. 175, n. 2, p. 1145–1152, 2005. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/cgi/content/abstract/175/2/1145>\n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002716>>.

KIRCHBERGER, S.; MAJDIC, O.; STÖCKL, J. Modulation of the immune system by human rhinoviruses. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 142, n. 1, p. 1–10, 2006.

KNAPP, S.; WIELAND, C. W.; VAN 'T VEER, C.; TAKEUCHI, O.; AKIRA, S.; FLORQUIN, S.; VAN DER POLL, T. Toll-like receptor 2 plays a role in the early inflammatory response to murine pneumococcal pneumonia but does not contribute to antibacterial defense. **J Immunol**, v. 172, n. 5, p. 3132–3138, 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14978119\n<http://www.jimmunol.org/cgi/reprint/172/5/3132.pdf>>.

KOEDEL, U.; RUPPRECHT, T.; ANGELE, B.; HEESEMANN, J.; WAGNER, H.; PFISTER, H. W.; KIRSCHNING, C. J. MyD88 is required for mounting a robust host immune response to *Streptococcus pneumoniae* in the CNS. **Brain**, v. 127, n. 6, p.

1437–1445, 2004.

KOEDEL, U.; WINKLER, F.; ANGELE, B.; FONTANA, A.; FLAVELL, R. A.; PFISTER, H. W. Role of Caspase-1 in experimental pneumococcal meningitis: Evidence from pharmacologic Caspase inhibition and Caspase-1-deficient mice. **Annals of Neurology**, v. 51, n. 3, p. 319–329, 2002.

KOPPE, U.; HÖGNER, K.; DOEHN, J.-M.; MÜLLER, H. C.; WITZENRATH, M.; GUTBIER, B.; BAUER, S.; PRIBYL, T.; HAMMERSCHMIDT, S.; LOHMEYER, J.; SUTTORP, N.; HEROLD, S.; OPITZ, B. Streptococcus pneumoniae stimulates a STING- and IFN regulatory factor 3-dependent type I IFN production in macrophages, which regulates RANTES production in macrophages, cocultured alveolar epithelial cells, and mouse lungs. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 188, n. 2, p. 811–7, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22156592>>.

KOPPE, U.; SUTTORP, N.; OPITZ, B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system. **Cellular Microbiology**, v. 14, n. 4, p. 460–466, 2012.

KOTLA, S.; PENG, T.; BUMGARNER, R. E.; GUSTIN, K. E. Attenuation of the type I interferon response in cells infected with human rhinovirus. **Virology**, v. 374, n. 2, p. 399–410, 2008.

KRÖNCKE, K. D.; FEHSEL, K.; SUSCHEK, C.; KOLB-BACHOFEN, V. Inducible nitric oxide synthase-derived nitric oxide in gene regulation, cell death and cell survival. **International immunopharmacology**, v. 1, p. 1407–1420, 2001.

LASKIN, D. L.; WEINBERGER, B.; LASKIN, J. D. Functional heterogeneity in liver and lung macrophages Abstract : Although initially considered merely “ scavenger cells ” that participate in immunologic performed their biological tasks , more recent evi-. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 70, n. August, p. 163–170, 2001.

LAZA-STANCA, V.; STANCIU, L. A.; MESSAGE, S. D.; EDWARDS, M. R.; GERN, J. E.; JOHNSTON, S. L. Rhinovirus replication in human macrophages induces NF-kappaB-dependent tumor necrosis factor alpha production. **Journal of virology**, v. 80, n. 16, p. 8248–58, 2006. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1563804&tool=pmcentre>>

z&rendertype=abstract>.

LETIEMBRE, M.; ECHCHANNAOUI, H.; BACHMANN, P.; FERRACIN, F.; NIETO, C.; ESPINOSA, M.; LANDMANN, R. Toll-like receptor 2 deficiency delays pneumococcal phagocytosis and impairs oxidative killing by granulocytes. **Infection and Immunity**, v. 73, n. 12, p. 8397–8401, 2005.

MACKAY, I. M. Human rhinoviruses: The cold wars resume. **Journal of Clinical Virology**, v. 42, n. 4, p. 297–320, 2008.

MALLEY, R.; HENNEKE, P.; MORSE, S. C.; CIESLEWICZ, M. J.; LIPSITCH, M.; THOMPSON, C. M.; KURT-JONES, E.; PATON, J. C.; WESSELS, M. R.; GOLENBOCK, D. T. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 100, n. 4, p. 1966–1971, 2003.

MANCUSO, G.; MIDIRI, A.; BIONDO, C.; BENINATI, C.; ZUMMO, S.; GALBO, R.; TOMASELLO, F.; GAMBUZZA, M.; MACRI, G.; RUGGERI, A.; LEANDERSON, T.; TETI, G. Type I IFN Signaling Is Crucial for Host Resistance against Different Species of Pathogenic Bacteria. **The Journal of Immunology**, v. 178, n. 5, p. 3126–3133, 2007. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/178/5/3126.full>>.

MARRA, M. A. The Genome Sequence of the SARS-Associated Coronavirus. **Science**, v. 300, n. 5624, p. 1399–1404, 30 maio 2003. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1085953>>.

MARTINON, F.; BURNS, K.; TSCHOPP, J. The Inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . **Molecular Cell**, v. 10, n. 2, p. 417–426, 2002.

MATSUMOTO, M.; KIKKAWA, S.; KOHASE, M.; MIYAKE, K.; SEYA, T. Establishment of a monoclonal antibody against human Toll-like receptor 3 that blocks double-stranded RNA-mediated signaling. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 293, n. 5, p. 1364–1369, 2002.

MCCULLERS, J. a; BARTMESS, K. C. Role of neuraminidase in lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. **The Journal of infectious diseases**, v. 187, p. 1000–1009, 2003.

MCCULLERS, J. A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 3, p. 571–582, 2006.

MCNAMEE, L. A.; HARMSEN, A. G. Both influenza-induced neutrophil dysfunction and neutrophil-independent mechanisms contribute to increased susceptibility to a secondary *Streptococcus pneumoniae* infection. **Infection and Immunity**, v. 74, n. 12, p. 6707–6721, 2006.

MCNEELA, E. A.; BURKE, Á.; NEILL, D. R.; BAXTER, C.; FERNANDES, V. E.; FERREIRA, D.; SMEATON, S.; EL-RACHKIDY, R.; MCLOUGHLIN, R. M.; MORI, A.; MORAN, B.; FITZGERALD, K. A.; TSCHOPP, J.; PÉTRILLI, V.; ANDREW, P. W.; KADIOGLU, A.; LAVELLE, E. C. Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 11, 2010.

MILLER, E. K.; MACKAY, I. M. From sneeze to wheeze: What we know about rhinovirus Cs. **Journal of Clinical Virology**, v. 57, n. 4, p. 291–299, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.04.015>>.

MURPHY, A. W.; PLATTS-MILLS, T. A. E.; LOBO, M.; HAYDEN, F. Respiratory nitric oxide levels in experimental human influenza. **Chest**, v. 114, n. 2, p. 452–456, 1998. Disponível em: <<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1073222>>.

NAKAGOME, K.; BOCHKOV, Y. A.; ASHRAF, S.; BROCKMAN-SCHNEIDER, R. A.; EVANS, M. D.; PASIC, T. R.; GERN, J. E. Effects of rhinovirus species on viral replication and cytokine production. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 2, p. 332–341.e10, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.029>>.

NAKAMURA, S.; DAVIS, K. M.; WEISER, J. N. Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 9, p. 3657–3665, 2011.

OLIVER, B. G.; LIM, S.; WARK, P.; LAZA-STANCA, V.; KING, N.; BLACK, J. L.; BURGESS, J. K.; ROTH, M.; JOHNSTON, S. L. Rhinovirus exposure impairs

immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages. **Thorax**, v. 63, n. 6, p. 519–525, 2008. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245149>>.

ORIHUELA, C. J.; GAO, G.; FRANCIS, K. P.; YU, J.; TUOMANEN, E. I. Tissue-specific contributions of pneumococcal virulence factors to pathogenesis. **The Journal of infectious diseases**, v. 190, n. 9, p. 1661–1669, 2004.

PALANIAPPAN, R.; SINGH, S.; SINGH, U. P.; SINGH, R.; ADES, E. W.; BRILES, D. E.; HOLLINGSHEAD, S. K.; ROYAL, W.; SAMPSON, J. S.; STILES, J. K.; TAUB, D. D.; LILLARD, J. W. CCL5 Modulates Pneumococcal Immunity and Carriage. **The Journal of Immunology**, v. 176, n. 4, p. 2346–2356, 2006. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/content/176/4/2346.full>>.

PALUCKA, K.; BANCHEREAU, J. How dendritic cells and microbes interact to elicit or subvert protective immune responses. **Current Opinion in Immunology**, v. 14, n. 4, p. 420–431, 2002.

PARKER, D.; MARTIN, F. J.; SOONG, G. Initiates Type I Interferon Signaling in the Respiratory Tract Streptococcus pneumoniae DNA Initiates Type I Interferon Signaling. **mBio**, v. 2, n. 3, p. e00016–11, 2011. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3101776&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

PICHLMAIR, A.; SCHULZ, O.; TAN, C.; NÄSLUND, T. I.; LILJESTRÖM, P.; WEBER, F.; SOUSA, C. e. RIG-I-Mediated Antiviral Responses to Single-Stranded RNA Bearing 5'-Phosphates TL - 314. **Science**, v. 314 VN - , n. 5801, p. 997–1001, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1126/science.1132998>>.

PIRHONEN, J.; SARENEVA, T.; KURIMOTO, M.; JULKUNEN, I.; MATIKAINEN, S. Virus infection activates IL-1B and IL-18 production in human macrophages by a caspase-1-dependent pathway. **Journal of Immunology**, v. 162, p. 7322–7329, 1999.

PRINA, E.; RANZANI, O. T.; TORRES, A. Community-acquired pneumonia. **The Lancet**, v. 386, n. 9998, p. 1097–1108, 2015. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60733-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60733-4)>.

- ROSENOW, C.; RYAN, P.; WEISER, J. N.; JOHNSON, S.; FONTAN, P.; ORTQVIST, a; MASURE, H. R. Contribution of novel choline-binding proteins to adherence, colonization and immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae*. **Molecular microbiology**, v. 25, n. 5, p. 819–829, 1997.
- ROTBART, H. a; HAYDEN, F. G. Picornavirus infections: a primer for the practitioner. **Archives of family medicine**, v. 9, n. 9, p. 913–920, 2000.
- RUUSKANEN, O.; LAHTI, E.; JENNINGS, L. C.; MURDOCH, D. R. Viral pneumonia. **The Lancet**, v. 377, n. 9773, p. 1264–1275, 2011. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)>.
- RUUSKANEN, O.; WARIS, M.; RAMILO, O. New aspects on human rhinovirus infections. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 32, n. 5, p. 553–555, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838659>>.
- SAID, M. A.; JOHNSON, H. L.; NONYANE, B. A. S.; DELORIA-KNOLL, M.; OBRIEN, K. L. Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, 2013.
- SANDERS, S. P.; SIEKIERSKI, E. S.; RICHARDS, S. M.; PORTER, J. D.; IMANI, F.; PROUD, D. Rhinovirus infection induces expression of type 2 nitric oxide synthase in human respiratory epithelial cells in vitro and in vivo. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 107, n. 2, p. 235–243, 2001.
- SANDERS, S.; SIEKIERSKI, E.; PORTER, J.; RICHARDS, S.; PROUD, D. Nitric oxide inhibits rhinovirus-induced cytokine production and viral replication in a human respiratory epithelial cell line. **Journal of Virology**, v. 72, n. 2, p. 934–942, 1998.
- SANTOS, N. S. de O. **Virologia humana**. 3 ed ed. [s.l: s.n.]
- SCHRODER, K.; TSCHOPP, J. The Inflammasomes. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 821–832, 2010.
- SHAHANGIAN, A.; CHOW, E. K.; TIAN, X.; KANG, J. R.; GHAFARI, A.; LIU, S. Y.; BELPERIO, J. A.; CHENG, G.; DENG, J. C. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v.

119, n. 7, p. 1910–1920, 2009.

STAUNTON, D. E.; MERLUZZI, V. J.; ROTHLEIN, R.; BARTON, R.; MARLIN, S. D.; SPRINGER, T. a. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. **Cell**, v. 56, n. 5, p. 849–53, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2538244>>.

STÖCKL, J.; VETR, H.; MAJDIC, O.; ZLABINGER, G.; KUECHLER, E. Human major group rhinoviruses downmodulate the accessory function of monocytes by inducing IL-10. v. 104, n. 7, p. 957–965, 1999.

SUMITOMO, T.; NAKATA, M.; YAMAGUCHI, M.; TERAOKA, Y.; KAWABATA, S. S-Carboxymethylcysteine inhibits adherence of *Streptococcus pneumoniae* to human alveolar epithelial cells. **Journal of Medical Microbiology**, v. 61, n. 1, p. 101–108, 2012.

TACON, C. E.; WIEHLER, S.; HOLDEN, N. S.; NEWTON, R.; PROUD, D.; LEIGH, R. Human rhinovirus infection up-regulates MMP-9 production in airway epithelial cells via NF- κ B. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 43, n. 2, p. 201–209, 2010.

TERAN, L. M.; JOHNSTON, S. L.; SCHRODER, J.; CHURCH, M. K.; HOLGATE, S. T.; ELISA, I.-. Role of Nasal Interleukin-8 in Neutrophil Recruitment and Activation in Children with Virus-Induced Asthma. v. 155, p. 1362–1366, 1997.

THANOS, D.; MANIATIS, T. Virus induction of human IFN γ gene expression requires the assembly of an enhanceosome. **Cell**, v. 83, n. 7, p. 1091–1100, 1995.

TSOLIA, M. N.; PSARRAS, S.; BOSSIOS, A.; AUDI, H.; PALDANIUS, M.; GOURGIOTIS, D.; KALLERGI, K.; KAFETZIS, D. A.; CONSTANTOPOULOS, A.; PAPADOPOULOS, N. G. Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized School-Age Children : Evidence for High Prevalence of Viral Infections. v. 2003, n. April 2003, p. 9–11, 2004.

TURNER, R. B. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. **Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 78, n. 6, p. 531–539; quiz 539–540, 1997. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63213-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63213-9)>.

UNGER, B. L.; FARIS, A. N.; GANESAN, S.; COMSTOCK, A. T.; HERSHENSON, M. B.; SAJJAN, U. S. Rhinovirus Attenuates Non-typeable Hemophilus influenzae-stimulated IL-8 Responses via TLR2-dependent Degradation of IRAK-1. **PLoS Pathogens**, v. 8, n. 10, 2012.

VAN DER SLUIJS, K. F.; VAN ELDEN, L. J. R.; NIJHUIS, M.; SCHUURMAN, R.; PATER, J. M.; FLORQUIN, S.; GOLDMAN, M.; JANSEN, H. M.; LUTTER, R.; VAN DER POLL, T. IL-10 is an important mediator of the enhanced susceptibility to pneumococcal pneumonia after influenza infection. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 172, n. 12, p. 7603–7609, 2004.

VAN ROSSUM, A. M. C.; LYSENKO, E. S.; WEISER, J. N. Host and Bacterial Factors Contributing to the Clearance of Colonization by Streptococcus pneumoniae in a Murine Model Host and Bacterial Factors Contributing to the Clearance of Colonization by Streptococcus pneumoniae in a Murine Model. **Infection and Immunity**, v. 73, n. 11, p. 7718–7726, 2005.

VON BERNUTH, H.; PICARD, C.; JIN, Z.; PANKLA, R.; XIAO, H.; KU, C. L.; CHRABIEH, M.; MUSTAPHA, I. B.; GHANDIL, P.; CAMCIOGLU, Y.; VASCONCELOS, J.; SIRVENT, N.; GUEDES, M.; VITOR, A. B.; HERRERO-MATA, M. J.; AROSTEGUI, J. I.; RODRIGO, C.; ALSINA, L.; RUIZ-ORTIZ, E.; JUAN, M.; FORTUNY, C.; YAGUE, J.; ANTON, J.; PASCAL, M.; CHANG, H. H.; JANNIERE, L.; ROSE, Y.; GARTY, B. Z.; CHAPEL, H.; ISSEKUTZ, A.; MARODI, L.; RODRIGUEZ-GALLEGO, C.; BANCHEREAU, J.; ABEL, L.; LI, X.; CHAUSSABEL, D.; PUEL, A.; CASANOVA, J. L. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. **Science**, v. 321, n. 5889, p. 691–696, 2008.

WANG, J. H.; KWON, H. J.; JANG, Y. J. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. **Laryngoscope**, v. 119, n. 7, p. 1406–1411, 2009.

WAT, D. The common cold: A review of the literature. **European Journal of Internal Medicine**, v. 15, n. 2, p. 79–88, 2004.

WEIGENT, D. A.; BARON, S.; HUFF, L.; PETERSON, W.; STANTON, G. J. Role of interferon in the mouse in streptococcal infection. **Microbial Pathogens**, v. 1, p. 399–407, 1986.

WELTE, T.; TORRES, A.; NATHWANI, D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. **Thorax**, v. 67, n. 1, p. 71–79, 2012.

WHITEMAN, S. C.; BIANCO, A.; KNIGHT, R. A.; SPITERI, M. A. Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 14, p. 11954–11961, 2003.

WINTHER, B.; BROFELDT, S.; CHRISTENSEN, B.; MYGIND, N. Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. **Acta oto-laryngologica**, v. 97, n. December 1979, p. 309–318, 1984a.

WINTHER, B.; FARR, B.; TURNER, R. B.; HENDLEY, J. O.; GWALTNEY JR., J. M.; MYGIND, N. Histopathologic examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. **Acta Otolaryngol Suppl**, v. 413, p. 19–24, 1984b.

WITZENRATH, M.; PACHE, F.; LORENZ, D.; KOPPE, U.; GUTBIER, B.; TABELING, C.; REPPE, K.; MEIXENBERGER, K.; DORHOI, A.; MA, J.; HOLMES, A.; TRENDELENBURG, G.; HEIMESAAT, M. M.; BERESWILL, S.; VAN DER LINDEN, M.; TSCHOPP, J.; MITCHELL, T. J.; SUTTORP, N.; OPITZ, B. The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 187, n. 1, p. 434–440, 2011.

YANG, H.; MA, G.; LIN, C. H.; ORR, M.; WATHELET, M. G. Mechanism for transcriptional synergy between interferon regulatory factor (IRF)-3 and IRF-7 in activation of the interferon- β gene promoter. **European Journal of Biochemistry**, v. 271, n. 18, p. 3693–3703, 2004.

YONEYAMA, M.; SUHARA, W.; FUKUHARA, Y.; FUKUDA, M.; NISHIDA, E.; FUJITA, T. Direct triggering of the type I interferon system by virus infection : activation of a transcription factor complex containing IRF-3 and CBP / p300. **Embo J**, v. 17, n. 4, p. 1087–1095, 1998.

ZIMMER, C. **A planet of viruses**. [s.l.] University of Chicago Press, 2015a.

ZIMMER, C. The Uncommon Cold - How Rhinoviruses Gently Conquered the World.
In: **A Planet of Viruses**. [s.l.] University of Chicago Press, 2015b. p. 22–27.