

Associação genética da asma e da sibilância induzida por vírus: uma revisão sistemática*

Genetic associations with asthma and virus-induced wheezing: a systematic review

Leonardo Araujo Pinto, Renato Tetelbom Stein, José Dirceu Ribeiro

Resumo

Diversos fenótipos de sibilância têm sido identificados com base em diferenças na história natural, fatores de risco e resposta ao tratamento. Em estudos epidemiológicos, a asma atópica ou sibilância induzida por vírus pode ser discriminada pela presença ou ausência de sensibilização a alérgenos. As crianças com asma apresentam níveis menores de função pulmonar. Pacientes com infecções respiratórias virais apresentam-se com função pulmonar normal, mas mostram reatividade da via aérea aumentada. O objetivo deste trabalho foi identificar genes e polimorfismos associados aos diferentes fenótipos de sibilância. Utilizando dados do *Genetic Association Database*, foi realizada uma revisão sistemática de estudos sobre genes e polimorfismos associados à sibilância induzida por vírus ou à asma atópica. O levantamento foi realizado em fevereiro de 2009. Todos os genes associados com o desfecho estudado presentes em mais de três estudos foram incluídos na análise. Identificamos que diferentes genes e locos têm sido associados à sibilância induzida por vírus ou à asma atópica. Enquanto a sibilância induzida por vírus foi mais frequentemente associada a polimorfismos no gene *IL-8*, polimorfismos localizados em genes de citocinas Th2 no cromossomo 5 (*CD14* e *IL-13*) foram frequentemente associados à atopia ou à asma atópica. Esta revisão mostrou evidências de que a sibilância na infância pode ser afetada por variações genéticas de formas diferentes, dependendo de seu papel na inflamação das vias aéreas e na atopia. Estudos futuros de associação genética deverão levar em consideração os diferentes fenótipos na infância. Além disso, análises estratificadas para atopia podem ser úteis para elucidar os mecanismos da doença.

Descritores: Genética; Polimorfismo genético; Asma; Interleucinas; Vírus sinciciais respiratórios.

Abstract

Various wheezing phenotypes can be identified based on differences in natural histories, risk factors and responses to treatment. In epidemiologic studies, atopic asthma or virus-induced wheezing can be discriminated by the presence or the absence of sensitization to allergens. Children with asthma have been shown to present lower levels of lung function. Patients with viral respiratory infections evolve from normal lung function to enhanced airway reactivity. The objective of this study was to identify genes and polymorphisms associated with different wheezing phenotypes. Using data obtained from the Genetic Association Database, we systematically reviewed studies on genes and polymorphisms that have been associated with virus-induced wheezing or atopic asthma. The research was carried out in February of 2009. Genes associated with the studied outcomes in more than three studies were included in the analysis. We found that different genes and loci have been associated with virus-induced wheezing or atopic asthma. Virus-induced wheezing has frequently been associated with *IL-8* polymorphisms, whereas atopic asthma and atopy have frequently been associated with Th2 cytokine gene (*CD14* and *IL-13*) polymorphisms on chromosome 5. This review provides evidence that different wheezing disorders in childhood can be differently affected by genetic variations, considering their role on airway inflammation and atopy. Future studies of genetic associations should consider the different wheezing phenotypes in infancy. In addition, stratified analyses for atopy can be useful for elucidating the mechanisms of the disease.

Keywords: Genetics; Polymorphism, genetic; Asthma; Interleukins; Respiratory syncytial viruses.

* Trabalho realizado no Centro de Investigação em Pediatria – CIPED – Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil e no Instituto de Pesquisas Biomédicas – IPB – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Leonardo A. Pinto. Instituto de Pesquisas Biomédicas, Hospital São Lucas/PUCRS, Avenida Ipiranga, 6690, 2º andar, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel/Fax: 55 51 3384-5104. Email: leonardo.pinto@pucrs.br

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 31/3/2009. Aprovado, após revisão, em 31/7/2009.

Introdução

Embora a sibilância tenha alta prevalência em lactentes e crianças nos primeiros seis anos de vida, somente certas crianças desenvolvem asma atópica persistente na vida tardia.⁽¹⁾ Diversos fenótipos de sibilância podem ser identificados com base em diferenças nos fatores de risco, história natural e resposta ao tratamento.⁽²⁻³⁾ Diretrizes internacionais, baseadas na eficácia do corticosteroide sistêmico na redução de internações em crianças com asma atópica clássica, recomendam o uso de corticosteroides orais para crianças com sibilância induzida por vírus que se apresentam em um hospital. Entretanto, os resultados de ensaios que abordaram a questão da eficácia de corticosteroides sistêmicos em crianças pequenas com sibilância aguda são contraditórios. A sibilância atópica e a sibilância não atópica têm histórias naturais contrastantes e podem ter etiologias diferentes. A asma atópica tem sido associada a uma resposta alérgica ou eosinofílica em pacientes asmáticos mais idosos.⁽⁴⁾ Entretanto, em crianças pequenas com sibilância induzida por vírus, os neutrófilos normalmente predominam em amostras de LBA.⁽⁵⁾

Em vários estudos epidemiológicos,⁽⁶⁻⁷⁾ crianças com asma atópica apresentaram resultados positivos para o teste cutâneo de puntura e responsividade das vias aéreas aumentada como fatores de risco associados mais relevantes. Entre tais crianças, existe uma associação significativa entre um início precoce da sibilância e a gravidade da doença. Crianças com atopia apresentam níveis menores de função pulmonar até os três anos de idade.⁽⁸⁾ Para pré-escolares com sibilância, a sensibilização alérgica precoce aumenta a prevalência de sintomas respiratórios, a inflamação das vias aéreas e o risco da asma ser diagnosticada na vida tardia. Vários estudos mostraram que a asma durante a infância está fortemente associada a níveis séricos de IgE elevados e a resultados positivos para o teste cutâneo de puntura.⁽⁹⁻¹¹⁾ A sensibilização precoce a alérgenos está associada a um risco aumentado para o desenvolvimento de hiper-reatividade brônquica.⁽¹²⁾ Níveis de IgE elevados aos nove meses de idade têm correlação direta com o risco de sibilância persistente, o que sugere uma forma de sensibilização mediada pelo IgE durante os primeiros anos de vida.⁽¹³⁾ Crianças que apresentaram asma até os sete anos de

idade foram sensibilizadas no início da vida e apresentaram sensibilização persistente quando comparadas com crianças que não apresentavam asma.⁽¹⁴⁾ Esses achados indicam que uma predisposição genética para a atopia está associada a sintomas de asma que surgem no início da vida e persistem na fase adulta.

Doenças respiratórias baixas (DRBs) causadas por infecção viral podem também estar associadas à sibilância persistente em lactentes e pré-escolares. Sibilantes não-atópicos evoluem de uma função pulmonar normal para uma função pulmonar ligeiramente alterada e para reatividade da via aérea aumentada mais tarde na infância. Stein et al.⁽¹⁵⁾ examinaram a relação entre DRBs em lactentes e o desenvolvimento subsequente de sibilância durante a primeira década de vida. Os autores descobriram que a maior parte dos episódios de sibilância se deve às infecções respiratórias virais, com o vírus sincicial respiratório (VSR) sendo detectado na maioria destes episódios. Análises demonstraram que infecções por VSR na infância estavam associadas a um risco aumentado de sibilância durante os primeiros dez anos de vida, independentemente de outros fatores de risco conhecidos para a asma ou de sintomas relacionados à asma, como história familiar de asma ou atopia. Entretanto, a sibilância induzida por VSR não foi associada a um risco aumentado de atopia ou a níveis séricos de IgE mais elevados.

Crianças que apresentaram sibilância induzida por vírus no início da vida eram mais propensas a terem níveis mais baixos de função pulmonar aos onze anos de idade quando comparadas a controles. Pode-se sugerir que, em algumas crianças, a infecção viral levou a uma resposta inflamatória específica que causou esta obstrução de vias aéreas a longo prazo. Portanto, em um número significativo de crianças que apresentam sibilância durante a primeira década de vida, existe uma associação aos agentes respiratórios virais independentemente da atopia. Este fenótipo de sibilância está associado aparentemente a uma sibilância menos grave. Entre crianças em idade escolar em países desenvolvidos, esse fenótipo é provavelmente menos prevalente que o fenótipo atópico, embora esse fato possa não ser verdadeiro em ambientes diferentes. Achados de países em desenvolvimento⁽¹⁶⁾ levaram à hipótese de que diferentes fatores de risco, como agressões virais recorrentes ou graves, estão

associados a uma expressão aumentada desse fenótipo de sibilância que não está associada à atopia. Variantes genéticas nos genes associados à resposta imune podem ser associadas tanto a formas não atópicas de sibilância quanto à asma atópica. Se as formas atópicas e não atópicas de sibilância não forem analisadas separadamente, os efeitos podem não ser detectados.

Coleta de dados

O *Genetic Association Database* (GAD, Banco de Dados da Associação de Genética) é um arquivo de estudos sobre associação genética humana em distúrbios complexos, organizado pelo *National Institute of Health* (<http://geneticassociationdb.nih.gov/>). Esse banco de dados permite que pesquisadores identifiquem polimorfismos relevantes dentre um grande volume de variações genéticas, no contexto de uma nomenclatura padronizada para genes e polimorfismos. O banco de dados inclui uma seleção de trabalhos científicos publicados. Os dados dos estudos são registrados com a nomenclatura oficial utilizada para o genoma humano. Os registros enviados são revisados antes de sua inclusão no banco de dados.⁽¹⁷⁾ No presente estudo, pesquisamos o GAD, utilizando os seguintes termos de busca: “vírus e asma”; “vírus sincicial respiratório”; “asma e atopia”; e “atopia”. Todas as buscas foram realizadas em fevereiro de 2009. Os genes que estavam associados aos desfechos estudados em mais de três estudos foram incluídos na análise.

Associações genéticas com asma atópica e asma induzida por vírus

O número de estudos identificados para cada termo foi o seguinte: 2 para “vírus e asma”; 15 para “vírus sincicial respiratório”; 9 para “asma e atopia”; e 79 para “atopia”. Os 9 estudos relacionados à asma e atopia estavam agrupados com aqueles relacionados somente a atopia. Além disso, os 2 estudos relacionados a vírus e asma

estavam agrupados com aqueles relacionados a VSR. Os genes que estavam associados aos desfechos estudados em mais de três estudos foram revisados mais profundamente. A sibilância viral ou a sibilância induzida por VSR especificamente estavam associadas a polimorfismos em *IL-8* em 4 estudos diferentes (Quadro 1). Os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs, polimorfismos de nucleotídeo único) localizados nos genes Th2 posicionados no cromossomo 5 (*CD14* e *IL-13*) e no cromossomo 16 (*IL-4R*) estavam associados à atopia ou à asma atópica em 16 estudos (*CD14* em 5, *IL-13* em 4 e *IL-4R* em 7, Quadro 2).

Estudos sobre as citocinas Th2 e sua relação com a asma focavam em *IL-4* e *IL-13*. Esse fato se deve ao papel crucial dessas duas citocinas na geração de respostas Th2: A *IL-4* é essencial para a maturação de células T virgens para células Th2 e para produção de IgE; e a *IL-13* é um produto proteico que compartilha de vários perfis biológicos com *IL-4*, incluindo a produção de IgE a expressão do tipo MHC classe II.⁽¹⁸⁻²¹⁾ Entretanto, a *IL-8* é uma quimiocina que tem sido associada preferencialmente à inflamação induzida por vírus e é um dos maiores mediadores da resposta inflamatória. A *IL-8* é secretada por muitos tipos de células e funciona como um fator quimotático, especialmente para neutrófilos. Além disso, acredita-se que o *IL-8* tenha um papel na patogênese da bronquiolite, uma doença do trato respiratório comum em lactentes causada por infecções virais.^(22,23) Considerando-se esses dados, *IL-8* e outros membros da família genética da quimiocina podem ser considerados candidatos genéticos relevantes para as formas não atópicas de sibilância na infância.

Genética da asma atópica

Estudos com gêmeos mostraram a importância da genética na variância da asma, com hereditariedade estimada variando de 48% a 79%. Um achado importante é que a maior parte desses estudos com gêmeos em diferentes

Quadro 1 – Genes associados à sibilância induzida por vírus em mais de três estudos genéticos.

Gene	Fenótipo	Cro	Cro e banda	Referência
<i>IL-8</i>	Sibilância induzida por VSR	4	4q13-q21	Hull et al. ⁽³²⁾
<i>IL-8</i>	Sibilância induzida por VSR	4	4q13-q21	Puthothu et al. ⁽³⁴⁾
<i>IL-8</i>	Sibilância induzida por VSR	4	4q13-q21	Heinzmann et al. ⁽³¹⁾
<i>IL-8</i>	Infecção por VSR	4	4q13-q21	Lu et al. ⁽³⁵⁾

Cro: cromossomo; e VSR: vírus sincicial respiratório.

Quadro 2 – Genes associados à asma atópica ou atopia em mais de três estudos genéticos.

Gene	Fenótipo	Cro	Cro e banda	Referência
<i>CD14</i>	Atopia (IgE total)	5	5q22-q32	Leung et al. ⁽³⁶⁾
<i>CD14</i>	Atopia	5	5q22-q32	Buckova et al. ⁽³⁷⁾
<i>CD14</i>	Atopia	5	5q22-q32	Kabesch et al. ⁽³⁸⁾
<i>CD14</i>	Atopia	5	5q22-q32	Leynaert et al. ⁽³⁹⁾
<i>CD14</i>	Atopia	5	5q22-q32	Koppleman et al. ⁽⁴⁰⁾
<i>I-L13</i>	Atopia	5	5q31	Liu et al. ⁽⁴¹⁾
<i>IL-13</i>	Atopia (IgE específico)	5	5q31	Leung et al. ⁽⁴²⁾
<i>IL-13</i>	Asma e atopia	5	5q31	Howard et al. ⁽⁴³⁾
<i>IL-13</i>	Atopia	5	5q31	Nieters et al. ⁽⁴⁴⁾
<i>IL-4R</i>	Atopia	16	16p11-12	Ober et al. ⁽⁴⁵⁾
<i>IL-4R</i>	Atopia	16	16p11	Liu et al. ⁽⁴¹⁾
<i>IL-4R</i>	Atopia (IgE)	16	16p11	Heinzmann et al. ⁽¹⁹⁾
<i>IL-4R</i>	Atopia	16	16p11	Nieters et al. ⁽⁴⁴⁾
<i>IL-4R</i>	Atopia	16	16p11	Deichmann et al. ⁽⁴⁶⁾
<i>IL-4R</i>	Asma atópica	16	16p11	Isidoro-Garcia et al. ⁽⁴⁷⁾
<i>IL-4R</i>	Asma e atopia	16	16p11	Kruse et al. ⁽⁴⁸⁾

Cro: cromossomo; e IL-4R: receptor de IL-4.

partes do mundo desenvolvido mostrou resultados similares e consistentes e sugerem que a asma atópica, em particular, tem um forte fundo genético. Embora possamos estimar até que ponto a suscetibilidade genética contribui para o risco de asma e atopia, todos os locos específicos que influenciam esse fenótipo clínico estão longe de serem determinados com clareza. Embora um número significativo de estudos sobre associação genética descreva genes com suscetibilidade à atopia, esses dados demonstram a extrema complexidade da característica, e a identificação desses polimorfismos apresenta um desafio considerável.

Vários genes candidatos têm sido estudados em distúrbios atópicos, e diferentes fatores contribuem para essa abundância de candidatos. Resultados de triagens do genoma forneceram evidências de ligações a múltiplos locais no genoma. Portanto, existem genes candidatos em muitas posições. Além disso, as vias imunológicas associadas à resposta alérgica envolvem uma grande variedade de mediadores inflamatórios. Entretanto, os resultados replicados em estudos de associação genética de asma atópica envolvem as regiões 5q31-32 e 16p11-12 do genoma humano (Quadro 2).

Existem evidências de que os genes Th2 localizados nos cromossomo 5q (*IL-13* e *IL-4*) são os mais importantes determinantes de asma atópica. Além disso, o *IL-13* codifica uma citocina imunorregulatória produzida primaria-

mente por células Th2 ativadas, e essa citocina promove a mudança do isótipo IgE. Além disso, o IL-13 inibe a produção de quimiocinas pró-inflamatórias. Acredita-se que essa citocina é crucial para a patogênese da asma induzida por alérgenos. Os genes *IL-13* e *IL-4* formam um *cluster* gênico de citocina no cromossomo 5q. Foi relatado que o promotor SNP rs1800925 do gene *IL-13* contribui significativamente para a hiper-reatividade brônquica e suscetibilidade à asma atópica.⁽¹⁸⁾ Heinzmann et al.⁽¹⁹⁾ determinaram que uma codificação de SNP do *IL-13* (rs20541) está associada à asma em populações de caso-controle; a variante também foi preditora de asma e de níveis séricos de IL-13 elevados em uma população japonesa. A proteína codificada pelo gene *IL-4* é uma citocina Th2 produzida por células T ativadas que influenciam a resposta imune alérgica. O receptor do IL-4 também se conecta ao IL-13, que pode contribuir para as funções sobrepostas de IL-4 e IL-13. Sugere-se também que SNPs no gene *IL-4* estejam envolvidos no desenvolvimento da asma e na regulação do nível sérico do IgE.⁽²⁰⁾ Nosso grupo mostrou⁽²¹⁾ que as análises combinadas de alterações genéticas na via IL-4/IL-13 revelaram sua importância para o desenvolvimento de atopia e asma na infância. Além disso, outros genes alojados nos mesmos locos, como o *CD14*, podem contribuir para a asma e alergia.

O receptor IL-4 (*IL-4R*), no cromossomo 16p, é um componente chave na indução de

linfócitos Th2. Outro papel que o IL-4 tem na patogenia da asma foi indicado a partir de ratos deficientes para a produção de il-4 sensibilizados. Nem a indução específica de IgE nem a hiper-reatividade brônquica foram detectados nesses ratos, o que sugere um papel crítico para a via IL-4/IL-4R nesses fenótipos. Ao menos 16 SNPs no gene IL-4RA foram relatados. Os polimorfismos codificadores 150V, S478P e Q551R têm sido associados a um maior risco de atopia, um maior risco de asma atópica e variações nos níveis de IgE.⁽¹⁸⁾

Genética e mecanismos de asma induzida por vírus

O importante papel do IL-8 na fisiopatologia da inflamação brônquica foi confirmada por estudos em seres humanos e animais. A administração de IL-8 nas vias aéreas induz a hiper-reatividade brônquica em porcos,^(22,23) e níveis maiores de IL-8 no escarro precedem a exacerbação da sibilância em seres humanos.⁽²⁴⁾ Além disso, o IL-8 pode ser especialmente importante em sibilância não atópica, já que as células produtoras de IL-8 são mais frequentemente encontradas nesse subgrupo de pacientes com asma.⁽²⁵⁾ Ademais, o IL-8 inibe seletivamente a produção de IgE em pacientes atópicos ao inibir o IL-4 e, assim, pode até proteger contra o desenvolvimento de atopia.^(26,27)

O VSR está envolvido em ao menos 70% dos casos de bronquiolite e tem sido repetidamente ligado à sibilância. Existe a hipótese de que infecções graves por VSR na infância podem estar associadas ao desenvolvimento de sibilância ou bronquite recorrentes.^(28,29) De acordo com as evidências atuais, fatores genéticos e ambientais determinam o tipo de resposta imune a infecções por VSR. Além disso, essa resposta pode afetar o desenvolvimento de mecanismos de controle na regulação de doenças das vias aéreas.

Concentrações aumentadas de IL-8 foram descritas em amostras de LBA e de escarro de pacientes com sibilância recorrente.⁽³⁰⁾ Além disso, uma associação genética de IL-8 foi descrita tanto para sibilância persistente⁽³¹⁾ quanto para bronquiolite por VSR.^(32,33) Heinzmann et al.⁽³¹⁾ demonstraram uma associação entre polimorfismos em *IL-8* e asma brônquica. Além disso, os achados sugerem que a bronquiolite por VSR e a asma têm ao menos alguns fatores genéticos diferentes: o mesmo promotor de polimorfismo

em *IL-8* que causa suscetibilidade à bronquiolite por VSR pode proteger contra asma. Os resultados podem sugerir um papel distinto e mesmo oposto do IL-8 na sibilância atópica e não atópica. Estudos mais aprofundados fornecem evidências de uma suscetibilidade genética determinante para a bronquiolite por VSR.⁽³¹⁻³⁵⁾ Em análises de associação genética, investigou-se um SNP localizado em -251 nt relativo ao local do início transcricional de *IL-8*. Hull et al. mostraram uma tendência para o aumento da produção de IL-8 associada ao alelo IL-8-251A quando o sangue é estimulado com LPS.⁽³²⁾ A análise de casos de bronquiolite por VSR mostrou que o alelo IL-8-251A está associado significativamente à gravidade da doença. O efeito foi mais marcante no caso de doença grave que exigia o uso de oxigenoterapia por mais de dois dias e para casos de bronquiolite sem qualquer outro fator de risco conhecido.

Considerações finais

Esta revisão demonstrou os diferentes efeitos de variações genéticas na sibilância atópica⁽³⁶⁻⁴⁸⁾ e não atópica.⁽³¹⁻³⁵⁾ Essas diferenças devem ser interpretadas considerando-se o papel desses genes na inflamação das vias aéreas e na atopia. Embora esses fenótipos possam ter diferentes etiologias, nenhum índice clínico ou teste para a distinção entre asma atópica e sibilância viral provou ser suficientemente preciso para ser útil em crianças pequenas. Entretanto, estudos futuros sobre associação genética devem investigar de forma sistemática os fenótipos de sibilância separadamente. Tais estudos poderão identificar marcadores genéticos relevantes da sibilância induzida por vírus ou asma atópica.

Referências

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med.* 1995; 332(3):133-8.
2. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5(2):155-61.
3. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet.* 2006;368(9537):763-70. Erratum in: *Lancet.* 2006;368(9542):1154.
4. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990;323(15):1033-9.

5. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P, et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest*. 2002;122(3):791-7.
6. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1414-22.
7. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.
8. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A, et al. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359(9321):1904-8.
9. Freidhoff LR, Marsh DG. Relationship among asthma, serum IgE and skin test sensitivity to inhaled allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 1993; 100(4):355-61.
10. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med*. 1991;325(15):1067-71.
11. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320(5):271-7.
12. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian school children. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(1 Pt 1):65-74.
13. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(1):28-36.
14. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):709-14.
15. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*. 1999;354(9178):541-5.
16. Pereira MU, Sly PD, Pitrez PM, Jones MH, Escouto D, Dias AC, et al. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1154-60.
17. Lin BK, Clyne M, Walsh M, Gomez O, Yu W, Gwinn M, et al. Tracking the epidemiology of human genes in the literature: the HuGE Published Literature database. *Am J Epidemiol*. 2006;164(1):1-4.
18. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1):230-6.
19. Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, Kreomer RT, Gao PS, Ohshima K, et al. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet*. 2000;9(4):549-59.
20. Kabesch M, Tzotcheva I, Carr D, Hofler C, Weiland SK, Fritzsche C, et al. A complete screening of the IL4 gene: novel polymorphisms and their association with asthma and IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):893-8.
21. Kabesch M, Schedel M, Carr D, Woitsch B, Fritzsche C, Weiland SK, et al. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):269-74.
22. Fujimura M, Xiu Q, Tsujiura M, Tachibana H, Myou S, Matsuda T, et al. Role of leukotriene B4 in bronchial hyperresponsiveness induced by interleukin-8. *Eur Respir J*. 1998;11(2):306-11.
23. Xiu Q, Fujimura M, Nomura M, Saito M, Matsuda T, Akao N, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway neutrophil accumulation induced by interleukin-8 and the effect of the thromboxane A2 antagonist S-1452 in guinea-pigs. *Clin Exp Allergy*. 1995; 25(1):51-9.
24. Kurashima K, Mukaida N, Fujimura M, Schroder JM, Matsuda T, Matsushima K. Increase of chemokine levels in sputum precedes exacerbation of acute asthma attacks. *J Leukoc Biol*. 1996; 59(3):313-6.
25. Amin K, Lúdvíksdóttir D, Janson C, Nettelbladt O, Björnsson E, Roomans GM, et al. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. BHR Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2295-301.
26. Kimata H, Lindley I, Furusho K. Selective inhibition of spontaneous IgE and IgG4 production by interleukin-8 in atopic patients. *Blood*. 1995;85(11):3191-8.
27. Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, Lindley I, Mikawa H. Interleukin 8 (IL-8) selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells. *J Exp Med*. 1992;176(4):1227-31.
28. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):137-41.
29. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1501-7.
30. Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:769-74
31. Heinzmann A, Ahlert I, Kurz T, Berner R, Deichmann KA. Association study suggests opposite effects of polymorphisms within IL8 on bronchial asthma and respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):671-6.
32. Hull J, Ackerman H, Isles K, Usen S, Pinder M, Thomson A, et al. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus. *Am J Hum Genet*. 2001;69(2):413-9.
33. Hull J, Thomson A, Kwiatkowski D. Association of respiratory syncytial virus bronchiolitis with the interleukin 8 gene region in UK families. *Thorax*. 2000;55(12):1023-7.
34. Puthothu B, Krueger M, Heinze J, Forster J, Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin Mol Allergy*. 2006;17;4:2.
35. Lu AZ, Wang LB, Zhang MZ, Zhang XB. Association of interleukin 8 single nucleotide polymorphisms with the

- susceptibility to respiratory syncytial virus infection. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2007; 45(2):100-4
36. Leung TF, Tang NL, Sung YM, Li AM, Wong GW, Chan IH, et al. The C-159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14(4):255-60.
 37. Bucková D, Hollá LI, Schüller M, Znojil V, Vácha J. Two CD14 promoter polymorphisms and atopic phenotypes in Czech patients with IgE-mediated allergy. *Allergy*. 2003;58(10):1023-6.
 38. Kabesch M, Hasemann K, Schickinger V, Tzotcheva I, Bohnert A, Carr D et al. A promoter polymorphism in the CD14 gene is associated with elevated levels of soluble CD14 but not with IgE or atopic diseases. *Allergy*. 2004;59(5):520-5.
 39. Leynaert B, Guilleud-Bataille M, Soussan D, Benessiano J, Guénégon A, Pin I, et al. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):658-65.
 40. Koppelman GH, Reijmerink NE, Colin Stine O, Howard TD, Whittaker PA, Meyers DA, et al. Association of a promoter polymorphism of the CD14 gene and atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):965-9.
 41. Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C et al. Associations between total serum IgE levels and the 6 potentially functional variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(2):382-8.
 42. Leung TF, Tang NL, Chan IH, Li AM, Ha G, Lam CW. A polymorphism in the coding region of interleukin-13 gene is associated with atopy but not asthma in Chinese children. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31(10):1515-21.
 43. Howard TD, Whittaker PA, Zaiman AL, Koppelman GH, Xu J, Hanley MT, et al. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(3):377-84.
 44. Nieters A, Linseisen J, Becker N. Association of polymorphisms in Th1, Th2 cytokine genes with hayfever and atopy in a subsample of EPIC-Heidelberg. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(3):346-53.
 45. Ober C, Leavitt SA, Tsalenko A, Howard TD, Hoki DM, Daniel R, et al. Variation in the interleukin 4-receptor alpha gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations. *Am J Hum Genet*. 2000;66(2):517-26.
 46. Deichmann KA, Heinzmann A, Forster J, Dischinger S, Mehl C, Brueggenolte E, et al. Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL4-receptor gene. *Clin Exp Allergy*. 1998;28(2):151-5.
 47. Isidoro-García M, Dávila I, Laffond E, Moreno E, Lorente F, González-Sarmiento R. Interleukin-4 (IL4) and Interleukin-4 receptor (IL4RA) polymorphisms in asthma: a case control study. *Clin Mol Allergy*. 2005;3:15.
 48. Kruse S, Japha T, Tedner M, Sparholt SH, Forster J, Kuehr J, et al. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor alpha gene are associated with atopy and influence the signal transduction. *Immunology*. 1999;96(3):365-71.

Sobre os autores

Leonardo Araujo Pinto

Professor. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

Renato Tetelbom Stein

Professor. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS) Brasil.

José Dirceu Ribeiro

Professor. Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP) Brasil.