

INTERAÇÃO GENE-AMBIENTE NA SUSCETIBILIDADE À ASMA E DPOC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

GENE-ENVIRONMENT INTERACTION IN SUSCEPTIBILITY TO ASTHMA AND COPD: A SYSTEMATIC REVIEW

Rodrigo Moreira de Carvalho¹

Francisca Evelyn Abreu de Lira²

Pedro Lívio Gomes Moura³

Mylena Gadelha da Silva⁴

Eryclys Abreu de Lira⁵

Dhiego Alves de Lacerda⁶

RESUMO

As doenças pulmonares, como a asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), resultam de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Este estudo tem como objetivo explorar o impacto dessas interações na suscetibilidade a essas condições respiratórias, com foco na importância crescente da medicina personalizada. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados PubMed e Scielo, utilizando descritores como "Asthma genetic factors", "COPD genetic risk", "Personalized medicine lung diseases" e "Gene-environment interaction respiratory". Após aplicar rigorosos critérios de inclusão e exclusão, nove artigos foram selecionados para análise. Os resultados indicam que a suscetibilidade genética é um fator chave no risco para asma e DPOC, sendo que populações com maior ancestralidade africana são particularmente mais vulneráveis à asma. Além disso, fatores ambientais, como a exposição à poluição do ar, podem agravar essas condições. Conclui-se que a interação entre fatores genéticos e ambientais reforça a necessidade de abordagens terapêuticas personalizadas no manejo dessas doenças.

Palavras-chaves: Genética; Asma; DPOC; Interação gene-ambiente.

ABSTRACT

Lung diseases, such as asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), result from complex interactions between genetic and environmental factors. This study aims to explore how these interactions influence susceptibility to these respiratory conditions, emphasizing the importance of personalized medicine. A systematic review was conducted using databases like PubMed and Scielo, with search terms including "Asthma genetic factors", "COPD genetic risk", "Personalized medicine lung diseases", and "Gene-environment interaction". After applying rigorous inclusion and exclusion criteria, nine articles were selected for analysis. The results indicate that genetic susceptibility is a key factor in the risk for asthma and COPD, being that populations with higher African ancestry are particularly more vulnerable to asthma. Additionally, environmental factors, such as exposure to air pollution, can aggravate these conditions. It is concluded that the interaction between genetic and environmental factors reinforces the need for personalized therapeutic approaches in the management of these diseases.

¹Graduando de Medicina pela UNIFSM, Cajazeiras-Pb. E-mail: 20232056026@fsmead.com.br

²Graduando de Medicina pela UNIFSM, Cajazeiras-Pb. E-mail: franciscalira@med.fiponline.edu.br

³Graduando de Medicina pela UNIFSM, Cajazeiras-Pb. E-mail: pedrolivio60@gmail.com

⁴Graduando de Medicina pela UNIFSM, Cajazeiras-Pb. E-mail: mylenagadelha5@gmail.com

⁵Graduando de Medicina pela UNIFSM, Cajazeiras-Pb. E-mail: 20232056006@fsmead.com.br

⁶Pós Graduado em Análises Clínicas na Faculdade Santa Maria(FSM), Cajazeiras-PB. E-mail: dhiegomedicina@gmail.com

respiratory." After applying strict inclusion and exclusion criteria, nine articles were selected for analysis. The findings indicate that genetic susceptibility plays a crucial role in the risk of developing asthma and COPD, with populations of greater African ancestry being particularly vulnerable to asthma. Additionally, environmental factors, such as exposure to air pollution, can exacerbate these conditions. The study concludes that the interplay between genetic and environmental factors underscores the need for personalized therapeutic approaches in managing these disease

Keywords: Genetics; Asthma; COPD; Gene-environment interaction.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares, como a asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), são condições multifatoriais resultantes da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. A prevalência dessas doenças tem aumentado significativamente, com a asma afetando cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, enquanto a DPOC permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade, especialmente em idosos (Pham *et al.*, 2023). A DPOC é caracterizada por uma limitação persistente do fluxo de ar e um declínio gradual da função pulmonar, afetando também as funções mentais e físicas (Liao *et al.*, 2019).

Embora fatores ambientais, como poluição do ar e tabagismo, sejam determinantes no desenvolvimento dessas doenças, a suscetibilidade genética desempenha um papel crucial. Estudos têm demonstrado que certas populações são geneticamente mais propensas a desenvolver essas condições respiratórias, independentemente de fatores socioeconômicos (Pham *et al.*, 2023). A Randomização Mendeliana (RM) tem contribuído para identificar fatores de risco causais, como obesidade, fatores hormonais e variantes genéticas, na etiologia da asma e da DPOC (Mikkelsen *et al.*, 2022).

A ancestralidade genética também influencia o risco de asma, com maior ancestralidade africana sendo associada a um aumento no risco de asma em populações americanas e sul-americanas, enquanto a ancestralidade nativa americana parece oferecer efeito protetor em algumas populações (Pham *et al.*, 2023). Além disso, há uma associação entre a asma e o aumento do risco de apneia obstrutiva do sono (AOS), reforçando a inter-relação dessas condições (Qian *et al.*, 2023).

Outro campo de crescente interesse é o impacto de comorbidades no prognóstico de pacientes com asma e DPOC. Condições como obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes não apenas complicam o manejo dessas doenças respiratórias, mas também estão associadas a piores desfechos clínicos (Mikkelsen *et al.*, 2022). A personalização das intervenções, levando em consideração essas comorbidades, tem o potencial de melhorar significativamente os resultados dos pacientes. Abordagens holísticas que consideram o corpo como um sistema

integrado, ao invés de focar apenas nos pulmões, têm se mostrado eficazes na melhoria da qualidade de vida e na redução da taxa de hospitalizações (Leung et al., 2019).

Com o avanço da medicina de precisão, a identificação de biomarcadores e genes específicos ligados a doenças respiratórias promete transformar o tratamento. Descobertas relacionadas a genes envolvidos no metabolismo lipídico, resposta imune e vias inflamatórias, como o receptor de interleucina-6 (IL-6R), apontam novas direções terapêuticas promissoras (Mikkelsen *et al.*, 2022). Dessa forma, os clínicos são incentivados a adotar abordagens baseadas em evidências para proporcionar tratamentos mais eficazes e personalizados (Leung *et al.*, 2019).

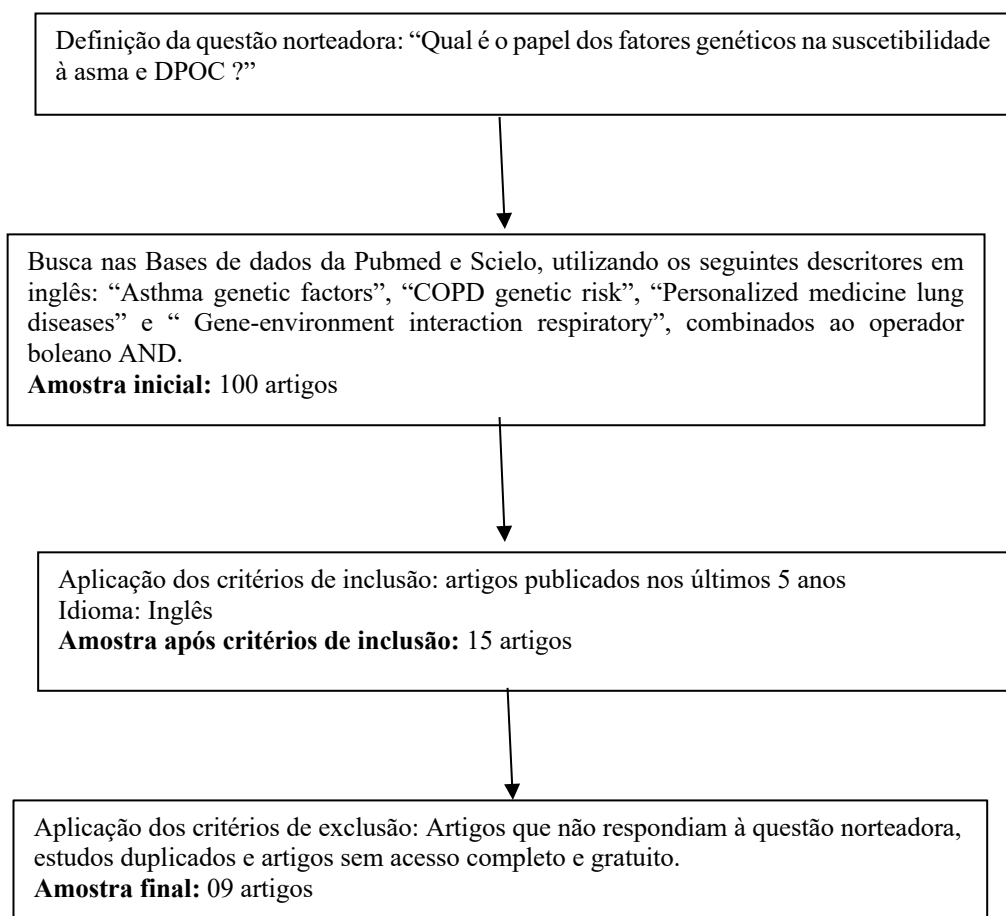
MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão sistemática integrativa da literatura (RIL), instrumento da prática baseada em evidências, cujo intuito é documentar e sintetizar a literatura existente buscando maior qualidade e confiabilidade da informação, a partir do compilado de estudos de natureza metodológica mista (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

A primeira etapa constituiu na definição da questão norteadora qual o papel dos fatores genéticos na susceptibilidade à asma e Dpoc. A segunda etapa envolveu a busca por estudos nas seguintes bases de dados: Pubmed e Scielo. Tendo como base os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês: “Asthma genetic factors”, “COPD genetic risk”, “Personalized medicine lung diseases” e “Gene-environment interaction respiratory”, combinados ao operador booleano AND, proporcionando a identificação de um total de 100 artigos.

Posteriormente, foi realizada uma análise crítica dos estudos a partir da aplicação dos seguintes critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, idioma em inglês, totalizando em 15 artigos. Em seguida, foram excluídos artigos que não respondiam a questão norteadora, estudos duplicados e que não possuíam acesso completo gratuito, restando uma amostragem 9 artigos. O processo descrito está ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de pré-seleção e seleção da amostra final.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sendo assim, a classificação dos estudos selecionados foi feita através da aplicação de três tabelas desenvolvidas no Microsoft Word. A primeira tratou da descrição geral dos artigos, avaliando as seguintes variáveis: título, autor, ano, idioma, tabela periódica e tipo de estudo. A segunda exhibe os resultados principais, enquanto o terceiro as categorias principais. Nas etapas finais, por meio da leitura dos artigos escolhidos para a exposição final, buscou-se a compreensão do tema central por meio da análise, interpretação e discussão dos resultados obtidos.

No Quadro 1, verifica-se que a maioria dos estudos analisados se enquadra como revisão sistemática e meta-análise, representando 60% do total (N= 6). Além disso, o recorte temporal dos estudos se apresentou com 30% (N= 3) das publicações sendo em 2023. Em relação aos países de origem dos estudos, O (país que maior se repetiu) são mencionados em

aproximadamente (% , N=) das publicações. Além disso, o periódico BMC Genomics se destaca por aparecer mais frequentemente, sendo citado em 10 % (N= 10) dos artigos listados.

QUADRO 1: estudos analisados

Autores (Ano)	Título	Idioma	Periódico	Tipo de Estudo
Dai, y.; jin, n <i>et al.</i> , 2023	Association and Interacting Factors between Bronchial Asthma and Attention-deficit Hyperactivity Disorder in Children: Meta-analysis and Systematic Review	Inglês	Actas Españolas de Psiquiatria	Meta-análise e Revisão Sistemática
Liao Y. <i>et al.</i> , 2019	Association of surfactant-associated protein D gene polymorphisms with the risk of COPD: A meta-analysis	Inglês	Clinics	Meta-análise
Mikkelsen, h. <i>et al.</i> , 2022	Causal risk factors for asthma in Mendelian randomization studies: A systematic review and meta-analysis	Inglês	Clinical and Translational Allergy	Revisão sistemática e meta-análise
Pham, j. <i>et al</i> 2023	Genetic ancestry is associated with asthma, and this could be modified by environmental factors. A systematic review	Inglês	Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology	Estudo observacional
LIN, Wei-De <i>et al.</i> , 2024	Genome-wide association study identifies novel susceptible loci and evaluation of polygenic risk score for chronic obstructive pulmonary disease in a Taiwanese population	Inglês	BMC Genomics	Estudo de associação genética e risco poligênico
Leung, j. M. <i>et al.</i> , 2019	Introduction to Precision Medicine in COPD	Inglês	European Respiratory Journal	Revisão Sistemática
Qian, y. <i>et al.</i> , 2023	Longitudinal risk factors for obstructive sleep apnea: A systematic review	Inglês	Sleep Medicine Reviews	Revisão sistemática
OH, Debora Lee <i>et al.</i> 2018	Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity	Inglês	BMC Pediatrics	Estudo observacional longitudinal
Sio, y. Y.; chew, f. T. <i>et al.</i> , 2021	Risk factors of asthma in the Asian population: a systematic review and meta-analysis	Inglês	Journal of Physiological Anthropology	Revisão sistemática e meta-análise

Fonte: Dados dos autores, 2024.

A análise do Quadro 2 revela uma diferença significativa na atenção dada à associação entre fatores genéticos e ambientais na suscetibilidade à asma e à DPOC. Enquanto 40% (n=04) dos estudos analisados focaram essa interação na asma, apenas 20% (n=02) exploraram a mesma associação na DPOC. Essa disparidade pode estar relacionada ao fato de a asma ser tradicionalmente reconhecida como uma doença com forte componente inflamatório e alérgico, influenciada por fatores como poluição, alérgenos e condições ambientais. Em contrapartida, a DPOC, embora também seja afetada por fatores ambientais como o tabagismo, tem sido

historicamente mais vinculada a esse único fator, o que pode justificar a menor quantidade de estudos sobre a interação entre genética e ambiente nessa condição (Pham et al., 2023).

Outro ponto relevante foi a observação dos efeitos do polimorfismo genético rs721917, que mostrou maior prevalência na população asiática, sendo identificado em 30% (n=03) dos estudos revisados. Essa concentração de dados sugere uma possível relevância particular desse polimorfismo em grupos asiáticos, destacando a importância da ancestralidade genética na interpretação dos resultados. Populações específicas podem apresentar variações genéticas que influenciam diretamente a resposta a fatores ambientais, tornando essencial a inclusão de diferentes etnias em pesquisas futuras para uma compreensão mais ampla e precisa das contribuições genéticas na asma e na DPOC (Mikkelsen et al., 2022).

QUADRO 2: Assunto principal

Artigo	Assunto Principal
Liao Y. <i>et al.</i> , 2019	O estudo identificou uma associação significativa entre asma brônquica e TDAH em crianças, com uma razão de chances (OR) combinada de 1,46 (IC 95%: 1,41-1,51, $p < 0,001$). Foram analisados fatores associados como características demográficas, acesso a saúde, comorbidades, suscetibilidade genética e disfunção imunológica
Mikkelsen, h. <i>et al.</i> , 2022	principal resultado da pesquisa mostrou que o polimorfismo rs721917 está associado a um aumento significativo no risco de desenvolver DPOC na população asiática, especialmente o alelo T, enquanto o polimorfismo rs2243639 demonstrou associação significativa apenas na população caucasiana no modelo recessivo. Em geral, as associações variam conforme a etnia e o tipo de polimorfismo.
Pham, j. <i>et al</i> 2023	Identificou fatores causais para asma, incluindo adiposidade, puberdade precoce, ácido linoleico, proteínas imunes e depressão
LIN, Wei-De <i>et al.</i> , 2024	A ancestralidade genética afeta a suscetibilidade à asma, e fatores ambientais podem modificar essa associação
Leung, j. M. <i>et al.</i> , 2019	Identificou novos loci susceptíveis para DPOC, incluindo genes como WWTR1 e EXT1. O PRS foi eficaz na predição de DPOC
Qian, y. <i>et al.</i> , 2023	A medicina de precisão na DPOC requer biomarcadores para guiar o tratamento individualizado, mudando de uma abordagem geral para uma mais
Sio, y. Y.; chew, f. T., <i>et al</i> 2021	O aumento de peso de 10% foi consistentemente associado ao surgimento e à gravidade aumentada da AOS, principalmente em homens. A menopausa foi associada a um aumento no índice de apneia-hipopneia (AHI), indicando maior severidade da AOS. Pacientes com asma, especialmente com mais de 10 anos de duração, tiveram maior risco de desenvolver AOS.
OH, Debora Lee <i>et al.</i> , 2018	Identificou a história familiar de asma como o fator de risco mais frequentemente relatado para o desenvolvimento de asma, sugerindo uma forte influência genética. Outros fatores de risco incluem exposição ao fumo de cigarro e poluentes ambientais.
Liao Y. <i>et al.</i> , 2019	Associou fatores genéticos e ambientais como principais influências no risco de asma infantil, com destaque para predisposições hereditárias e condições ambientais adversas.

A história familiar e os fatores genéticos foram identificados como agravantes em 45,45% (n=05) dos estudos analisados. Além disso, 36,36% (n=04) dos casos não apresentaram achados significativos relacionados à interação genético-ambiental,

especialmente no que tange à predisposição genética em conjunto com exposição a fatores como poluição e tabagismo. 81,81% (n=09) das pesquisas apontaram a identificação de novos loci genéticos associados à DPOC, com destaque para polimorfismos como SNPs, embora as evidências ainda sejam inconsistentes. Ademais, o risco de aumento da susceptibilidade genética à DPOC foi observado em 36,36% (n=04) dos estudos (Quadro 3).

QUADRO 3: descrição

Categoria	Descrição
História Familiar e Fatores Genéticos	A história familiar de asma, rinite alérgica e dermatite atópica está fortemente associada ao risco aumentado de asma. Estudos também indicam genes específicos ligados ao desenvolvimento de doenças pulmonares, especialmente em crianças com histórico familiar. Além disso, fatores genéticos compartilhados com outras condições, como TDAH, sugerem uma base genética comum.
Interação Genético-Ambiental	A predisposição genética, aliada à exposição ambiental (como poluição e tabagismo), aumenta o risco de asma e DPOC. Polimorfismos genéticos e fatores ambientais (ex.: tabagismo, alérgenos) são determinantes na susceptibilidade a essas doenças.
Fatores Genéticos e Loci Identificados	Novos loci genéticos foram identificados, especialmente relacionados à DPOC, mostrando o papel importante da genética. Polimorfismos genéticos, como os SNPs, estão associados ao risco aumentado de DPOC, mas as evidências ainda variam.
Biomarcadores na Medicina de Precisão	Biomarcadores, como eosinófilos no sangue e declínio do FEV1, são essenciais para identificar quais pacientes podem se beneficiar de terapias específicas, especialmente no contexto de DPOC.
Ancestralidade Genética e Variabilidade	A ancestralidade genética influencia a variabilidade da suscetibilidade à asma em diferentes populações.
Genética e Obesidade	A interação entre variantes genéticas e obesidade, como o ganho de peso, mostrou aumentar o risco de doenças como apneia obstrutiva do sono (AOS).

Fonte: Dados dos autores, 2024.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a compreensão dos fatores genéticos, juntamente com a interação entre genética e ambiente, é essencial para o avanço no tratamento e prevenção de doenças pulmonares, como a asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). A história familiar, a predisposição genética e a exposição a fatores ambientais, como a poluição e o tabagismo, desempenham papéis fundamentais na suscetibilidade a essas condições. A identificação de novos loci genéticos e biomarcadores, como eosinófilos e o declínio do FEV1, oferece novas oportunidades para a aplicação da medicina de precisão, permitindo abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas para cada paciente.

REFERÊNCIAS

- DAI, Yongjun; JIN, Ni. Association and Interacting Factors between Bronchial Asthma and Attention-deficit Hyperactivity Disorder in Children: Meta-analysis and Systematic Review. **Actas Españolas de Psiquiatría**, v. 51, n. 6, p. 262, 2023.
- DE SOUSA, Milena Nunes Alves; BEZERRA, André Luiz Dantas; DO EGYPTO, Ilana Andrade Santos. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la economía latinoamericana**, v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023.
- LEUNG, Janice M. *et al.* Introduction to precision medicine in COPD. **European Respiratory Journal**, v. 53, n. 4, 2019.
- LIAO, Yi *et al.* Association of surfactant-associated protein D gene polymorphisms with the risk of COPD: a meta-analysis. **Clinics**, v. 74, p. e855, 2019.
- LIN, Wei-De *et al.* Genome-wide association study identifies novel susceptible loci and evaluation of polygenic risk score for chronic obstructive pulmonary disease in a Taiwanese population. **BMC genomics**, v. 25, n. 1, p. 607, 2024.
- MIKKELSEN, Heidi *et al.* Causal risk factors for asthma in Mendelian randomization studies: A systematic review and meta-analysis. **Clinical and translational allergy**, v. 12, n. 11, p. e12207, 2022.
- OH, Debora Lee *et al.* Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. **BMC pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 1-19, 2018.
- PHAM, Jonathan *et al.* Genetic ancestry is associated with asthma, and this could be modified by environmental factors. A systematic review. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 53, n. 6, p. 668, 2023.
- QIAN, Yaoyao *et al.* Longitudinal risk factors for obstructive sleep apnea: A systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, p. 101838, 2023.
- SIO, Yang Yie; CHEW, Fook Tim. Risk factors of asthma in the Asian population: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 40, n. 1, p. 22, 2021..