

Relação entre polimorfismos genéticos e displasia broncopulmonar: uma revisão narrativa

Relation between genetic polymorphism and broncopulmonary dysplasia: a narrative review

Relación entre polimorfismo genético y displasia broncopulmonar: una revisión narrativa

Recebido: 21/06/2022 | Revisado: 29/06/2022 | Aceito: 02/07/2022 | Publicado: 12/07/2022

Teobaldo Ivo dos Santos Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3361-8662>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: teo-ivo@hotmail.com

Bianca Portela Garcia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-5327>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: eubiancap@gmail.com

Icaro Araújo de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2809-016X>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: Icaroaraujocxma@hotmail.com

Antônio de Pádua Rocha Nobrega Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4829-0062>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: antonio.neto@iesvap.edu.br

Thiago de Souza Lopes Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8543-8498>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: thiago.araujo@iesvap.edu.br

Luan Kelves Miranda de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8019-4022>
Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil
E-mail: luan.souza@iesvap.edu.br

Resumo

Polimorfismos genéticos são caracterizados pela variação em sequências específicas de DNA, com a presença de duas ou mais formas variantes em mais de 1% da população. A presença de polimorfismos nem sempre determina o desenvolvimento de uma doença, entretanto, podem influenciar em fatores de risco associados a doenças, como a displasia broncopulmonar (DBP). A DBP é uma doença pulmonar crônica neonatal é caracterizada por uma necessidade de implementação de oxigênio, bem como um suporte ventilatório em nos primeiros 28 dias de vida. Por ser multifatorial, tanto o diagnóstico precoce como o tratamento da DBP é dificultado, o estudo dos polimorfismos genéticos associados à DBP pode ser útil para identificação de alvos moleculares que poderão ser usados para prevenir ou tratar a DBP. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa acerca da relação entre polimorfismos genéticos e o desenvolvimento de displasia broncopulmonar. Foi realizada uma busca nas bases de dados BVS, PubMed e Scielo utilizando os descritores: “displasia broncopulmonar”, “polimorfismo genético” e “recém-nascido prematuro”. Após a utilização de filtros, resumos e texto dos artigos, selecionou-se 26 artigos para este estudo. Embora o conhecimento sobre a patogênese da DBP tenha aumentado significativamente nos últimos anos, nem todos os mecanismos que levam ao dano pulmonar são completamente compreendidos, explicando a busca por novas abordagens terapêuticas, tais como terapia celular, uso de antioxidantes naturais que têm se mostrado eficazes em estudos preliminares. Nesta revisão, demonstramos nove polimorfismos que estão relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento de DBP por recém-nascidos prematuros.

Palavras-chave: Displasia broncopulmonar; Polimorfismo genético; Recém-nascido prematuro.

Abstract

Genetic polymorphisms are characterized by variation in specific DNA sequences, with the presence of two or more variant forms in more than 1% of the population. The presence of polymorphisms does not always determine the development of a disease, however, they can influence risk factors associated with diseases, such as bronchopulmonary dysplasia (BPD). BPD is a chronic neonatal lung disease characterized by a need to implement oxygen as well as ventilatory support in the first 28 days of life. Because it is multifactorial, both the early diagnosis and the treatment of BPD is difficult, the study of genetic polymorphisms associated with BPD can be useful for identifying molecular targets that can be used to prevent or treat BPD. The aim of this study was to carry out a

narrative review about the relationship between genetic polymorphisms and the development of bronchopulmonary dysplasia. A search was performed in the VHL, PubMed and Scielo databases using the descriptors: “bronchopulmonary dysplasia”, “genetic polymorphism” and “premature newborn”. After using filters, abstracts and text of the articles, 26 articles were selected for this study. Although knowledge about the pathogenesis of BPD has increased significantly in recent years, not all mechanisms that lead to lung damage are fully understood, which explains the search for new therapeutic approaches, such as cell therapy, use of natural antioxidants that have been shown to be effective in preliminary studies. In this review, we demonstrate nine polymorphisms that are related to an increased risk of developing BPD in preterm infants.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia; Genetic polymorphism; Premature newborn.

Resumen

Los polimorfismos genéticos se caracterizan por la variación en secuencias específicas de ADN, con la presencia de dos o más formas variantes en más del 1% de la población. La presencia de polimorfismos no siempre determina el desarrollo de una enfermedad, sin embargo, pueden influir en factores de riesgo asociados a enfermedades, como la displasia broncopulmonar (DBP). La DBP es una enfermedad pulmonar neonatal crónica caracterizada por la necesidad de implementar oxígeno y soporte ventilatorio en los primeros 28 días de vida. Debido a que es multifactorial, tanto el diagnóstico precoz como el tratamiento del TLP es difícil, el estudio de los polimorfismos genéticos asociados al TLP puede ser útil para identificar dianas moleculares que puedan utilizarse para prevenir o tratar el TLP. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión narrativa sobre la relación entre los polimorfismos genéticos y el desarrollo de displasia broncopulmonar. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de la BVS, PubMed y Scielo utilizando los descriptores: “displasia broncopulmonar”, “polimorfismo genético” y “recién nacido prematuro”. Después de utilizar filtros, resúmenes y texto de los artículos, se seleccionaron 26 artículos para este estudio. Aunque el conocimiento sobre la patogenia de la DBP ha aumentado significativamente en los últimos años, no se conocen por completo todos los mecanismos que conducen al daño pulmonar, lo que explica la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos, como la terapia celular, el uso de antioxidantes naturales que han demostrado ser eficaz en los estudios preliminares. En esta revisión, demostramos nueve polimorfismos que están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar BPD en bebés prematuros.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar; Polimorfismo genético; Recién nacido prematuro.

1. Introdução

Polimorfismos genéticos são caracterizados pela variação em sequências específicas de DNA, com a presença de duas ou mais formas variantes na população. A variação que é encontrada em uma frequência maior que 1% de sua população é denominada de polimorfismo, atuando como marcadores genéticos, já que são transmitidos associados a outros genes, localizados na região cromossômica que está próxima a eles. A forma mais comum envolve a variação de um único nucleotídeo (SNP do inglês, *single nucleotide polymorphism*), mas observa-se também polimorfismos em trechos mais longos de DNA (Talseth-Palmer & Scott, 2011; National Human Genome Research Institute, 2022).

Por meio do estudo dos polimorfismos genéticos, pode-se explicar a história evolutiva e origem dos povos, realizar análises periciais em medicina legal, estudar doenças ou resposta farmacológica de cada indivíduo. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), em sua maioria, têm dois alelos (selvagem e mutante) que são representados por uma substituição de base por outra, podendo o indivíduo ser homocigoto para um dos alelos ou heterocigoto. Já nos polimorfismos de sequência repetida (VNTR do inglês, *variable number of tandem repeats*) cada loci pode ter muitos alelos diferentes, mas não são distribuídos por todo o genoma (Caratachea, 2007; Al-Koofee & Mubarak, 2019).

A diversidade humana, com sua variabilidade fenotípica, susceptibilidade ou resistência individual a diversas doenças, reside principalmente nos polimorfismos, uma vez que diferentes fenótipos são decorrentes de diferentes polimorfismos, como o exemplo clássico do grupo sanguíneo ABO (Ségurel *et al.*, 2012). A presença de polimorfismos nem sempre determina o desenvolvimento de uma doença, entretanto, sabendo-se que o genoma traz elementos ligados às funções bioquímicas das células, alguns polimorfismos podem influenciar em fatores de risco associados a doenças, como a displasia broncopulmonar (Shaw & O'Brodovich, 2013).

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar crônica neonatal, caracterizada como uma das principais complicações em prematuros ventilados mecanicamente aos 28 dias após o nascimento, tendo como consequências possíveis

anormalidades da função pulmonar. Nos primeiros anos de vida, a avaliação do pulmão desses lactentes e pré-escolares, para observar sequelas da DBP, pode ser realizada, uma vez que essas crianças têm pré-disposição a desenvolver doenças respiratórias, dentre elas a pneumonia que é uma causa comum de hospitalização (Lavoie & Dubé, 2010; Melluzzi *et al.*, 2020).

Em lactentes, a DBP pode ocasionar alterações significativas nas funções respiratórias, com resistência pulmonar aumentada e limitação grave dos fluxos expiratórios, redução da complacência pulmonar, aumento da frequência respiratória, além da redução da capacidade residual funcional e do volume residual (Scalco *et al.*, 2017). Landry *et al.* (2011) reportam que o aumento na taxa de sobrevivência de recém-nascidos muito prematuros aumentou a incidência de complicações pulmonares entre os neonatos e, o número de adultos jovens com sequelas da DBP, que pode refletir no desenvolvimento precoce de doença pulmonar obstrutiva crônica.

Embora displasia broncopulmonar resulte de exposições cumulativas aos fatores pré e pós-natais, como prematuridade, barotrauma, volutrauma, hiperóxia e inflamação, existe um interesse crescente pelas contribuições hereditárias para o desenvolvimento da DBP. Nesse sentido, dados da literatura vem demonstrando a hereditariedade dessa doença, apontando que as características genéticas também podem ser responsáveis pela susceptibilidade à DBP. Avanços rápidos em genômica e proteômica sugerem que os reguladores da susceptibilidade podem eventualmente ser identificados, permitindo melhores abordagens para prevenir e tratar a DBP (Bhandari & Gruen, 2006; Lavoie *et al.*, 2008; Somaschini *et al.*, 2012).

Visando melhorar o entendimento, possibilitar reflexões e explorar o pensamento crítico acerca da relação dos polimorfismos genéticos com a displasia broncopulmonar, o presente estudo se propôs a realizar uma revisão narrativa abordando essa temática e, assim, contribuir com as discussões atuais sobre a temática.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão narrativa de caráter descritivo com enfoque em displasia broncopulmonar e seus polimorfismos genéticos, nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Nacional Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS), utilizando os descritores em português e em inglês: “displasia broncopulmonar”, “polimorfismo genético” e “recém-nascido prematuro” (em inglês: “*bronchopulmonary dysplasia*”, “*genetic polymorphism*” e “*premature newborn*”).

Segundo Minayo (2010, p. 46), a Metodologia “mais que uma descrição formal dos métodos e técnicas a serem utilizados, indica as conexões e a leitura operacional que o pesquisador fez do quadro teórico e de seus objetos de estudo”. Com base nisso, podemos perceber que a metodologia é descrever minuciosamente cada objetivo, cada situação subentendida de outros artigos, usando o método de revisão narrativa, no qual usamos um problema que leva a um objetivo geral, que gera objetivos específicos.

Adotou-se os seguintes critérios de elegibilidade para inclusão dos artigos: artigos originais ou de revisão que abordassem a temática do estudo, completos e disponíveis em português, inglês ou espanhol, publicados no período de 2005 a 2022. Foram excluídos estudos duplicados nas bases de dados pesquisadas, artigos incompletos e fora da temática ou do período estabelecido. Os artigos considerados mais relevantes para este estudo foram utilizados na pesquisa, de acordo com Cordeiro *et al.* (2007).

3. Resultados e Discussão

Após a realização da busca, a pesquisa inicial retornou 3.674 artigos. Após a aplicação do filtro de texto completo disponível, o número de publicações foi reduzido para 2.429, levando-se em consideração o período de tempo, selecionou-se

2.417 publicações. Procedeu-se à leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, em seguida à leitura dos textos completos, de maneira que 26 artigos foram considerados pertinentes para este estudo (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados da busca nas bases de dados após o uso dos descritores “displasia broncopulmonar”, “polimorfismo genético” e “recém-nascido prematuro”.

DESCRITORES	PUBMED	BVS	SCIELO
Displasia broncopulmonar AND polimorfismo genético	1	35	0
Displasia broncopulmonar AND recém-nascido prematuro	0	3.326	11
Polimorfismo genético AND recém-nascido prematuro	0	301	0
Total	3.674		
Resultado após filtro “texto completo disponível”			
Displasia broncopulmonar AND polimorfismo genético	0	19	0
Displasia broncopulmonar AND recém-nascido prematuro	0	2.236	11
Polimorfismo genético AND recém-nascido prematuro	0	163	0
Total	2.429		
Resultado após filtro de tempo (2005 – 2022)			
Displasia broncopulmonar AND polimorfismo genético	0	19	0
Displasia broncopulmonar AND recém-nascido prematuro	0	2.224	11
Polimorfismo genético AND recém-nascido prematuro	0	163	0
Total	2.417		
Resultado após leitura dos títulos, resumos e textos completos			
Total	26		

Fonte: Autoria própria.

Apesar de estar sujeita a viés de seleção, a revisão narrativa tem um papel essencial para enriquecer a discussão e atualização científica acerca de um determinado tema (Cordeiro *et al.*, 2007). A influência de polimorfismos genéticos na displasia broncopulmonar é um tema bastante atual e de extrema importância para profissionais da saúde.

3.1 Histórico e fisiopatologia da Displasia Broncopulmonar (BDP)

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma das doenças da medicina neonatal que continuou a ser estudada e evoluir desde sua primeira descrição, há pouco mais de 50 anos por Northway e sua equipe. Na época foi descrita a DBP clássica, que ocorreu em recém-nascidos prematuros com deficiência de surfactante e expostos a volutrauma. Ao longo desses anos, os avanços na medicina neonatal, como os esteróides pré-natais e a terapia com surfactante exógeno, reduziram significativamente a mortalidade neonatal e aumentaram a sobrevivência dos recém-nascidos pré-termo (Monte *et al.*, 2005; McEvoy & Aschner, 2015).

Em 1967, a displasia broncopulmonar foi diretamente associada à síndrome do desconforto respiratório e à ventilação mecânica prolongada com altas frações inspiradas de O₂. Em 1969, foram descritas alterações pulmonares relacionadas à ventilação mecânica persistente e variadas doenças pulmonares, sugerindo que a DBP poderia acontecer sem a presença da

síndrome do desconforto respiratório. Nos anos 70, surgiu a caracterização da DBP como doença neonatal respiratória que necessita de ventilação mecânica dependente de oxigênio por mais de 28 dias. Esse conceito foi bastante utilizado nas duas décadas seguintes, até se popularizar um mais atual que traz o diagnóstico de DBP dependente de alterações radiológicas pulmonares em pacientes que necessitam de oxigênio suplementar além de 36 semanas de idade pós-conceitual, sugerindo um novo termo: doença pulmonar crônica (Monte *et al.*, 2005).

Atualmente, a nomenclatura mais aceita é displasia broncopulmonar, como proposto anteriormente. De acordo com Thekkevedu *et al.*, (2017), essa enfermidade ainda é a morbidade tardia mais comum em prematuros. Os dados apontam que 10.000 crianças/ano são diagnosticadas com DBP, e no mundo a incidência é de até 68%. Embora a prevalência do aparecimento de DBP continue elevada, principalmente em recém-nascidos de extremo baixo peso, o quadro clínico evoluiu para uma doença mais branda, com baixa mortalidade ou morbidades significativas.

A DBP clássica cursa com edema intersticial e alveolar, com estresse oxidativo, processo inflamatório, fibrose e áreas de hiperventilação. As estratégias preventivas disponíveis levaram a algumas modificações na patogênese da DBP, hoje, cursando na maioria dos casos com danos nas estruturas de trocas aéreas, com displasia alveolar e microvascular pulmonar, com desenvolvimento de fibrose difusa. Esta nova DBP resulta de processos alterados no desenvolvimento alveolar e vascular, e de lesões que podem acontecer devido a fatores de antes e depois do nascimento, bem como dos mecanismos de reparação pulmonares (Yazici *et al.*, 2022). Até mesmo os aspectos radiográficos do tórax mudou, na “nova” DBP observa-se pequeno volume, campos pulmonares nebulosos, diferente das anormalidades císticas e fibrose intersticial observadas na DBP “antiga” (Greenough & Pahuja, 2015).

Vale ressaltar que a DBP também causa alterações mecânicas, podendo deixar sequelas que levam os pacientes de volta à hospitalização após a alta, devido a problemas no trato respiratório inferior, na primeira infância. A displasia broncopulmonar possui uma patogênese multifatorial, onde a toxicidade do oxigênio, barotrauma, volutrauma e biotrauma podem estar envolvidos. Sabe-se que a idade gestacional e o peso ao nascer são inversamente proporcionais à frequência de neonatos com DBP e a participação de interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8) e outros mediadores inflamatórios na etiologia da DBP também é relatada na literatura (Akcan *et al.*, 2022).

3.2 Intervenções para prevenir DBP

As intervenções para prevenção da DBP, preferencialmente, devem iniciar ainda no pré-natal, caso não seja possível, elas devem ser implementadas logo após o nascimento (Alonso *et al.*, 2022).

Dentre as intervenções utilizadas após o nascimento, pode-se citar: pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), terapia com surfactante, terapia com corticoides inalatórios ou sistêmicos, estratégias de ventilação, cafeína em alta dose, entre outras. O estudo de Abiramalatha *et al.* (2022) reporta que CPAP na sala de parto em comparação a intubação de rotina, terapia com surfactante seletivo precoce, corticosteroides inalatórios iniciados dentro de 2 semanas, dexametasona sistêmica ou hidrocortisona, administração menos invasiva de surfactante e ventilação de volume direcionado foram associados à diminuição do risco de DBP. Zayat *et al.* (2022) chamam atenção que o uso de esteroides em recém-nascidos prematuros pode estar associado ao risco aumentado de desenvolvimento de deficiência motora, mas alerta que essa informação ainda precisa se confirmado em ensaios clínicos randomizados.

Gharehbaghi *et al.* (2022) avaliaram a eficácia da melatonina, um potente antioxidante natural, na prevenção de DBP em 80 recém-nascidos. Esses neonatos possuem um sistema antioxidante deficitário, e são predispostos à lesão oxidativa induzida pelas espécies reativas de oxigênio, geradas pela oxigenoterapia que é essencial nesses casos. O estresse oxidativo associado a infecção, inflamação contribui para o desenvolvimento de DBP. Dessa forma a melatonina reduziu não só os índices de DBP, como a taxa de mortalidade e de permanência no hospital.

Atualmente, as terapias celulares vem sendo aplicadas para tratamento de diferentes enfermidades, neste contexto células estromais mesenquimais possuem estruturas chamadas vesículas extracelulares ricas em moléculas anti-inflamatórias e angiogênicas, estas células são candidatas ao tratamento de doenças multifatoriais como a DBP e estão sendo utilizadas para ensaios de viabilidade, ensaios clínicos e ensaios de segurança e eficácia (Lesage & Thébaud, 2022).

Levando-se em consideração que a DBP não afeta apenas a função pulmonar e que pode prejudicar o desenvolvimento do indivíduo, identificar os fatores de risco para DBP nos recém-nascidos prematuros e tentar adequar as melhores medidas profiláticas e estratégias para um tratamento direcionado, pode evitar o surgimento de sequelas graves que vão impactar negativamente na vida do indivíduo (Kato *et al.*, 2022)

Apesar de inúmeras intervenções serem preconizadas, prevenir a DBP ainda é um desafio. Conforme exposto anteriormente, vários fatores estão envolvidos na patogênese da displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros, incluindo as variações genéticas e o resultado delas que promove diferenças entre os indivíduos, podendo predispor ou não à DBP. O conhecimento das consequências advindas das diferenças genômicas permite a identificação precoce de prematuros com maior risco, além de uma possível modulação de vias moleculares como terapia, já que estudos demonstram que a variação na incidência de DBP moderada e grave pode ser explicada por fatores genéticos (Gilfillan & Bhandari, 2022).

3.3 Polimorfismos genéticos associados à DBP

A literatura reporta que estudos realizados em gêmeos prematuros demonstraram a susceptibilidade genética à DBP como uma importante morbidade neonatal. Os polimorfismos genéticos estudados quanto à influência no aumento do risco de desenvolvimento de DBP estão sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2. Sumarização dos estudos que avaliaram a influência de polimorfismos sobre o risco de desenvolvimento de DBP.

Autores e anos	Polimorfismos estudados	Resultado encontrado
Hadchouel <i>et al.</i> 2008	SNPs de MMP2, MMP14 e MMP16	MMP16 C/T (rs2664352) e MMP16 A/G (rs2664349) podem influenciar o risco de DBP.
Kwinta <i>et al.</i> , 2008	VEGF (-460T > C e 405G > C), TGF-β1(-800G > A, -509C > T, 10T > C, 25G > C) E MTHFR 677CT	O polimorfismo -460T > C pode aumentar o risco para DBP.
Chauhan, Bombell & McGuire, 2009	TNF2308A	O polimorfismo TNF2308A não está associado ao risco de desenvolvimento de DBP.
Prencipe <i>et al.</i> , 2011	MIF -173	A genotipagem do polimorfismo MIF -173 pode ser útil para identificação de recém-nascidos de alto risco para DBP
Rezvani <i>et al.</i> , 2013	MMP 1 (rs1799750 G/GG e rs7125062 C/T), MMP 2 (rs7201 A/C, rs243865 C/T, rs17301608 C/T), MMP 9 (rs20544 C/T, rs3918242 C/T, rs17576 A/G), MMP 12 (rs2276109 A/G, rs652438 A/G) e MMP 16 (rs2664352 C/T). FGFR-4 rs1966265, FGFR-2 (rs2981579 A/G, rs1219648 A/G), FGF-2 (rs11938826 C/G), FGF-3 (rs11263591 G/C, rs10796856 T/C), FGF-4 (rs3740639 C/T), FGF-7 (rs16962440 C/T), FGF-7, C15 or f33 (rs4316697 G/A, rs10519230 C/G), FGF-18(rs4559013 G/A), SIRPA(rs3828016 A/G, rs4814734 A/T) e TTF-1(rs11628131 A/C, rs999460 C/T)	Apenas o polimorfismo rs1966265 do receptor de FGFR-4 apresentou associação significativa com o aumento do risco para DBP.
Lavoie <i>et al.</i> , 2012	TLR4: Asp299Gly (rs4986790) e Thr399Ile (rs4986791)	Não há associação significativa entre os polimorfismos e DBP
Fujioka <i>et al.</i> , 2014	VEGF (-1498T > C, -1154G > A, -634C > G, -7C > T, 936C > T e 1612G > A)	O polimorfismo VEGF -634C > G pode influenciar o risco de desenvolvimento de DBP.
Koroglu <i>et al.</i> , 2014	VDR Fok I, Bsm I, Apa I e Taq I	Apenas o polimorfismo Fok I foi associado ao aumento da frequência de DBP.
Poggi <i>et al.</i> , 2015	ACE rs4291 -240A>T, rs1799752, AGTR rs5186 1166 A>C, AGT rs699 803 A>G, eNOS (rs2070744 -786 T>C, rs61722009, rs1799983 894 G>T), VEGFA (rs1547651 A>T, rs833058 C>T, rs833061 -460 T>C, rs3025039 936C>T) e HMOX rs3074372	Os polimorfismos eNOS rs2070744 e eNOS rs1799983 são fatores de risco para para DBP.
Kosik <i>et al.</i> , 2022	Fibronectina (rs3796123; rs1968510; rs10202709; rs6725958; e rs35343655)	Os resultados do estudo não apontaram relação entre os polimorfismos da fibronectina e o desenvolvimento de DBP

Fonte: Autoria própria.

Considerando o papel relevante do processo inflamatório na patogênese da DBP, Chauhan, Bombell & McGuire (2009) estudaram a influência de uma variante genética do fator de necrose tumoral (TNF) sobre a displasia broncopulmonar. TNF é uma citocina pró-inflamatória encontrada em maior quantidade no fluido traqueobrônquico em neonatos que desenvolvem DBP, portanto os autores hipotetizaram que o polimorfismo equivalente à transição da guanina para adenina na posição 2308 (TNF2308A) poderia estar relacionada ao aumento no risco de desenvolvimento de DBP. Após análise dos dados extraídos a partir de seis estudos coorte, eles concluíram que o polimorfismo TNF2308A não está associado ao risco de desenvolvimento de DBP.

Outra citocina pró-inflamatória abordada foi o fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) que, além das suas funções sinalizadoras no sistema imune, está envolvido na angiogênese pulmonar. Entretanto, ao contrário do polimorfismo TNF2308, a literatura reporta que a genotipagem do polimorfismo MIF -173 pode ser útil para identificação de recém-nascidos de alto risco para DBP (Prencipe *et al.*, 2011).

Na displasia broncopulmonar pode-se observar anormalidades na septação alveolar e na microvascularização. O processo de alveolarização requer a participação de metaloproteinases de matriz (MMPs) e concentração reduzida de MMP-2 em lactentes está associada ao risco aumentado de DBP. Hadchouel *et al.* (2008) estudaram nove SNPs de genes de metaloproteinases de matriz (MMP2, MMP14 e MMP16) em 284 recém-nascidos, e demonstraram que MMP16 C/T (rs2664352) e MMP16 A/G (rs2664349) podem influenciar o risco de DBP.

Rezvani *et al.* (2013) também avaliaram a relação entre polimorfismos de MMPs, MMP 1 (rs1799750 G/GG e rs7125062 C/T), MMP 2 (rs7201 A/C, rs243865 C/T, rs17301608 C/T), MMP 9 (rs20544 C/T, rs3918242 C/T, rs17576 A/G), MMP 12 (rs2276109 A/G, rs652438 A/G) e MMP 16 (rs2664352 C/T) e não encontraram variantes de risco genético para DBP em neonatos caucasianos. Vale ressaltar que o resultado deste estudo para MMP 16 (rs2664352 C/T) foi diferente do reportado no estudo de Hadchouel *et al.* (2008). De acordo com Rezvani *et al.* (2013) o polimorfismo rs1966265 do receptor de FGFR-4 (receptor do fator de crescimento de fibroblastos 4), essencial na formação alveolar, apresentou associação significativa com o aumento do risco para DBP. Outros polimorfismos, FGFR-2 (rs2981579 A/G, rs1219648 A/G), FGF-2 (rs11938826 C/G), FGF-3 (rs11263591 G/C, rs10796856 T/C), FGF-4 (rs3740639 C/T), FGF-7(rs16962440 C/T), FGF-7, C15 or f33 (rs4316697 G/A, rs10519230 C/G), FGF-18(rs4559013 G/A), SIRPA(rs3828016 A/G, rs4814734 A/T) e TTF-1(rs11628131 A/C, rs999460 C/T) não apresentaram a mesma associação.

Outro polimorfismo genético estudado foi o do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), importante mediador para a vasculogênese e angiogênese que tem um papel essencial no desenvolvimento do feto. A literatura reporta que recém-nascidos prematuros possuem níveis inferiores de VEGF, se comparados a bebês que nascem no tempo ideal. Kwinta *et al.* (2008) estudaram dois polimorfismos (-460T > C e 405G > C) de VEGF em 181 recém-nascidos e demonstraram que o polimorfismo -460T > C pode aumentar o risco para DBP. Fujioka *et al.* (2014) também estudaram polimorfismos de VEGF. Após extração do DNA a partir do cordão umbilical de 55 neonatos com DBP e 42 sem DBP, seis genótipos de VEGF foram determinados (-1498T > C, -1154G > A, -634C > G, -7C > T, 936C > T e 1612G > A). Os autores comprovaram que o polimorfismo VEGF -634C > G pode influenciar o risco de desenvolvimento de DBP.

O fator de crescimento transformador beta-1 (TGF - β 1), relacionado à fibrose intersticial pulmonar e à inibição da morfogênese de ramificações pulmonares, induz uma patologia muito semelhante à DBP em animais, portanto pode ser considerado um alvo molecular para estudo de polimorfismos relacionados à DBP. Kwinta *et al.* (2008) analisaram quatro polimorfismos de TGF - β 1: -800G > A, -509C > T, 10T > C, 25G > C, mas não encontraram relação com o aumento do risco para BDP. O mesmo resultado foi observado para o polimorfismo 677CT de 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase, uma enzima envolvida na geração de 5-metiltetrahidrofolato, doador de grupo metil para conversão de homocisteína em metionina, que atua combatendo radicais livres e diminuindo o estresse oxidativo.

Organismos invasores, como o vírus sincicial respiratório (VSR), podem se aproveitar de condições patológicas para infectar e provocar doença em um paciente. Recém-nascidos com DBP apresentam maior risco de infecção pelo VSR, que é uma causa importante de mortalidade infantil. Alguns componentes do sistema imune tem relação direta com a resposta do organismo contra esse vírus, que é o caso do receptor do tipo Toll 4 (TLR4), que também pode estar envolvido na proteção do pulmão contra o estresse oxidativo. Lavoie *et al.* (2012) testaram se os polimorfismos de TLR4: Asp299Gly (rs4986790) e Thr399Ile (rs4986791) estavam relacionados com DBP e constataram não haver uma associação significativa entre eles.

Além do papel já descrito no metabolismo ósseo, o receptor de vitamina D (VDR) é expresso em outros tecidos do corpo, inclusive nos pulmões. A vitamina D tem sido associada ao funcionamento do sistema imunológico, envolvido na patogênese da displasia broncopulmonar. Estudos em animais demonstram que a ausência do receptor de vitamina D está associada à alterações pulmonares precoces do tipo enfisematosas. Portanto, Koroglu *et al.* (2014) hipotetizaram que polimorfismos genéticos no receptor de vitamina D poderiam ser marcadores ideais para prever pacientes de alto risco para DBP. Para tanto, avaliaram os polimorfismos *Fok I*, *Bsm I*, *Apa I* e *Taq I* do VDR em 109 recém-nascidos prematuros (47 com DBP, 62 sem DBP). Dentre eles, apenas o polimorfismo *Fok I* foi associado ao aumento da frequência de DBP.

A literatura aponta para uma associação entre a atividade do gene óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e o risco de desenvolver doenças pulmonares, dentre elas a DBP. O óxido nítrico pode proteger os vasos dos neonatos pré-termo, então Poggi *et al.* (2015) verificaram se polimorfismos genéticos relacionados à eNOS teria associação com DBP e mostraram que eNOS TC+CC rs2070744 e eNOS GT+TT rs1799983 são fatores de risco para para displasia broncopulmonar.

Kosik *et al.* (2022) avaliaram 5 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) do gene da fibronectina (rs3796123; rs1968510; rs10202709; rs6725958; e rs35343655). Apesar de ser uma glicoproteína envolvida no processo de fibrose pulmonar, sendo de extrema importância para a perfeita cicatrização de feridas, os resultados do estudo não apontaram relação significativa entre os polimorfismos da fibronectina e o desenvolvimento de DBP. Os autores sugerem que outros estudos com maior amostragem, que propiciem maior variabilidade étnica na população devem ser realizados, para uma conclusão mais fidedigna.

Além dos polimorfismos outros fatores relacionados à epigenética, microbioma vem ganhando destaque no tocante à predisposição e desenvolvimento de displasia broncopulmonar (Wang *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2022).

4. Conclusão

Por fim, podemos caracterizar a displasia broncopulmonar como uma doença pulmonar crônica mais comum em lactentes e está associada ao aumento da mortalidade, morbidade respiratória, comprometimento do desenvolvimento neurológico e aumento dos custos de saúde. Embora o conhecimento sobre a patogênese da DBP tenha aumentado significativamente nos últimos anos, nem todos os mecanismos que levam ao dano pulmonar são completamente compreendidos, o que explica a busca por novas abordagens terapêuticas, tais como terapia celular, uso de antioxidantes naturais que têm se mostrado eficazes em estudos preliminares.

Dessa forma, se faz necessário novas abordagens preditivas ou terapêuticas para diminuir o número de casos de DBP e suas consequências. A identificação de polimorfismos genéticos com influência sobre a DBP, pode revelar alvos moleculares que podem ser utilizados para combater esta enfermidade. Nesta revisão, demonstramos nove polimorfismos que estão relacionados ao aumento do risco de desenvolvimento de DBP por recém-nascidos prematuros. Apesar desse estudo atingir seu objetivo, com bastante robustez, por se tratar de uma revisão narrativa, sugere-se que estudos mais criteriosos acerca do tema sejam realizados.

Em consideração aos futuros artigos que se adentram sobre o assunto, recomendamos que haja novas pesquisas de campo, bem como o uso e descrição das vivências com os casos de displasia broncopulmonar e como ela interfere na qualidade

de vida do neonato. O bom entendimento sobre o desenvolvimento, tratamento e acompanhamento da doença acometida, faz com possam um prognostico com menos irregularidades.

Referências

- Alonso, A. S., Diaz, S. P., Soto, R. S., & Avila-Alvarez, A. (2022). Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 96(3), 242-251.
- Abiramalatha, T., Ramaswamy, V. V., Bandyopadhyay, T., Somanath, S. H., Shaik, N. B., Pullattayil, A. K., & Weiner, G. M. (2022). Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA pediatrics*, 176(5), 502-516.
- Akcan, A. B., Oygucu, S. E., Arslan, A. G., Özel, D., & Oygür, N. (2022). High-Resolution Computed Tomography Scores in Cases of Bronchopulmonary Dysplasia. *BioMed Research International*, 2022.
- Al-Koofee, D. A., & Mubarak, S. M. (2019). Genetic polymorphisms. *In The Recent Topics in Genetic Polymorphisms*, 1-10.
- Bhandari, A., & Bhandari, V. (2007). Bronchopulmonary dysplasia: an update. *The Indian Journal of Pediatrics*, 74(1), 73-77.
- Caratachea, M. A. C. (2007). Polimorfismos genéticos: Importancia y aplicaciones. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 20(3), 213-221.
- Chauhan, M., Bombell, S., & McGuire, W. (2009). Tumour necrosis factor (– 308A) polymorphism in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 94(4), F257-F259.
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. D., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34, 428-431.
- Fujioka, K., Shibata, A., Yokota, T., Koda, T., Nagasaka, M., Yagi, M., & Morioka, I. (2014). Association of a vascular endothelial growth factor polymorphism with the development of bronchopulmonary dysplasia in Japanese premature newborns. *Scientific reports*, 4(1), 1-5.
- Gharehbaghi, M. M., Yeganedoust, S., Shaseb, E., & Fekri, M. (2022). Evaluation of melatonin efficacy in prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm newborn infants. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 64(1), 79-84.
- Gillfillan, M., & Bhandari, V. (2022). Moving Bronchopulmonary Dysplasia Research from the Bedside to the Bench. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 322, L804–L821.
- Greenough, A., & Pahuja, A. (2015). Updates on functional characterization of bronchopulmonary dysplasia—the contribution of lung function testing. *Frontiers in Medicine*, 2, 35.
- Hadchouel, A., Decobert, F., Franco-Montoya, M. L., Halphen, I., Jarreau, P. H., Boucherat, O., & Delacourt, C. (2008). Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: identification of MMP16 as a new player in lung development. *PLoS one*, 3(9), e3188.
- Kato, S., Ito, M., Saito, M., Miyahara, N., Namba, F., Ota, E., & Nakanishi, H. (2022). Severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a scoping review protocol for identifying risk factors. *BMJ open*, 12(5), e062192.
- Koroglu, O. A., Onay, H., Cakmak, B., Bilgin, B., Yalaz, M., Tunc, S., & Kultursay, N. (2014). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Research*, 76(2), 171-176.
- Kosik, K., Sowińska, A., Seremak-Mrozikiewicz, A., Abu-Amara, J. A., Al-Saad, S. R., Karbowski, L. M., & Szecht, D. (2022). Polymorphisms of fibronectin-1 (rs3796123; rs1968510; rs10202709; rs6725958; and rs35343655) are not associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477(6), 1645-1652.
- Kwinta, P., Bik-Multanowski, M., Mitkowska, Z., Tomasik, T., Legutko, M., & Pietrzyk, J. J. (2008). Genetic risk factors of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric research*, 64(6), 682-688.
- Landry, J. S., Chan, T., Lands, L., & Menzies, D. (2011). Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Canadian respiratory journal*, 18(5), 265-270.
- Lavoie, P. M., Pham, C., & Jang, K. L. (2008). Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*, 122(3), 479-485.
- Lavoie, P. M., & Dubé, M. P. (2010). Genetics of bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. *Current opinion in pediatrics*, 22(2), 134.
- Lavoie, P. M., Ladd, M., Hirschfeld, A. F., Huusko, J., Mahlman, M., Speert, D. P., & Turvey, S. E. (2012). Influence of common non-synonymous Toll-like receptor 4 polymorphisms on bronchopulmonary dysplasia and prematurity in human infants. *PLoS One*, 7(2), e31351.
- Lesage, F., & Thébaud, B. (2022). Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles for Neonatal Lung Disease: Tiny Particles, Major Promise, Rigorous Requirements for Clinical Translation. *Cells*, 11(7), 1176.
- McEvoy, C. T., & Aschner, J. L. (2015). The natural history of bronchopulmonary dysplasia: the case for primary prevention. *Clinics in perinatology*, 42(4), 911-931.
- Melluzzi, M. D., de Farias, A. O., Ruhoff, G. M., Villa, L. S. C., de Souza, J. S., & Nishida, F. S. (2020). A importância do fisioterapeuta no tratamento da displasia broncopulmonar. *Brazilian Journal of Development*, 6(12), 100853-100863.

- Monte, L. F. V., Silva Filho, L. V. F. D., Miyoshi, M. H., & Rozov, T. (2005). Displasia broncopulmonar. *Jornal de Pediatria*, 81, 99-110.
- National Human Genome Research Institute. (2022). *Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms: Polymorphism*.
- Poggi, C., Giusti, B., Gozzini, E., Sereni, A., Romagnuolo, I., Kura, A., & Dani, C. (2015). Genetic contributions to the development of complications in preterm newborns. *PLoS One*, 10(7), e0131741.
- Prencipe, G., Auriti, C., Inglese, R., Devito, R., Ronchetti, M. P., Seganti, G., & De Benedetti, F. (2011). A polymorphism in the macrophage migration inhibitory factor promoter is associated with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric research*, 69(2), 142-147.
- Rezvani, M., Wilde, J., Vitt, P., Mailaparambil, B., Grychtol, R., Krueger, M., & Heinzmann, A. (2013). Association of a FGFR-4 gene polymorphism with bronchopulmonary dysplasia and neonatal respiratory distress. *Disease markers*, 35(6), 633-640.
- Scalco, J. C., Minsky, R. C., Mucha, F. C., & Schivinski, C. I. S. (2017). Repercussão da displasia broncopulmonar na função pulmonar durante infância: revisão sistemática. *J Hum Growth Dev*, 27(1), 109-116.
- Shaw, G. M., & O'Brodovich, H. M. (2013, April). Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *In Seminars in perinatology*, 37(2), 85-93.
- Ségurel, L., Thompson, E. E., Flutre, T., Lovstad, J., Venkat, A., Margulis, S. W., & Przeworski, M. (2012). The ABO blood group is a trans-species polymorphism in primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(45), 18493-18498.
- Somaschini, M., Castiglioni, E., Volonteri, C., Cursi, M., Ferrari, M., & Carrera, P. (2012). Genetic predisposing factors to bronchopulmonary dysplasia: preliminary data from a multicentre study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(sup4), 119-122.
- Talseth-Palmer, B. A., & Scott, R. J. (2011). Genetic variation and its role in malignancy. *International journal of biomedical science: IJBS*, 7(3), 158.
- Thekkevedu, R. K., Guaman, M. C., & Shivanna, B. (2017). Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology. *Respiratory medicine*, 132, 170-177.
- Wang, X., Cho, H. Y., Campbell, M. R., Panduri, V., Coviello, S., Caballero, M. T., & Bell, D. A. (2022). Epigenome-wide association study of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: results from the discovery-BPD program. *Clinical epigenetics*, 14(1), 1-20.
- Xu, Y., Huang, Y., Shen, Z., & Shi, L. (2022). The nasal microbiome of predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Scientific reports*, 12(1), 1-9.
- Yazici, A., Buyuktiryaki, M., Simsek, G. K., Kutman, H. K., & Canpolat, F. E. (2022). Factors associated with neurodevelopmental impairment in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 26(5), 1579-1585.
- Zayat, N., Truffert, P., Drumez, E., Duhamel, A., Labreuche, J., Zemlin, M., & Nuytten, A. (2022). Systemic Steroids in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia (BPD): Neurodevelopmental Outcome According to the Risk of BPD in the EPICE Cohort. *International journal of environmental research and public health*, 19(9), 5600.