



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR  
E DO DESENVOLVIMENTO

Bernardo Perin Cima

**Polimorfismos genéticos associados ao risco de desenvolvimento  
de pneumonite de hipersensibilidade:**

Revisão sistemática

Florianópolis

2022

Bernardo Perin Cima

**Polimorfismos genéticos associados ao risco de desenvolvimento de  
pneumonite de hipersensibilidade:**

Revisão sistemática

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Orientadora: Profa Dra Yara Costa Netto Muniz  
Coorientadora: Profa Dra Juliana Dal-Ri Lindenau

Florianópolis

2022

Cima, Bernardo

Polimorfismos genéticos associados ao risco de desenvolvimento de pneumonite de hipersensibilidade : Revisão sistemática / Bernardo Cima ; orientadora, Yara Muniz, coorientadora, Juliana Lindenau, 2022.  
107 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Biologia Celular e do Desenvolvimento. 2. Pneumonite de hipersensibilidade. 3. Polimorfismos genéticos. I. Muniz, Yara. II. Lindenau, Juliana. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento. IV. Título.

Bernardo Perin Cima

**Polimorfismos genéticos associados ao risco de desenvolvimento de pneumonite de hipersensibilidade: Revisão sistemática**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 5 de dezembro de 2022, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Juliana Dal-Ri Lindenau  
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Leticia Barbosa Kawano Dourado  
Universidade de São Paulo e Hospital do Coração

Profa. Dra. Viviane Glaser  
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

---

Profa. Dra. Evelise Maria Nazari

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento

---

Profa. Dra. Yara Costa Netto Muniz  
Orientadora

Florianópolis, 2022

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que fizeram e fazem parte da Universidade Federal de Santa Catarina e do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento por construírem o caminho que trilhei até me tornar professor e mestre, dois títulos que carregarei sempre com muito orgulho.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pelo apoio financeiro nessa jornada. Investir em ciência, conhecimento e educação sempre rende os melhores juros.

Agradeço a todos os cientistas que vieram antes de mim, principalmente os que dedicam suas vidas ao estudo da pneumonite de hipersensibilidade. “Se podemos ver tão longe, não é pela acuidade de nosso olhar ou pela superioridade de nossa altura, mas porque somos elevados por aqueles que vieram antes de nós.”

Agradeço às professoras Yara Costa Netto Muniz e Juliana Dal-Ri Lindenau por estabelecerem diariamente o parâmetro do que é ser excelente orientador, professor, cientista e ser humano. Espero poder seguir os passos de vocês.

Agradeço às componentes de minha banca, Dra. Letícia Kawano-Dourado e Dra. Viviane Glaser, por aceitarem o convite e utilizarem seus conhecimentos para engrandecer este trabalho.

Agradeço a meus colegas do LAPOGE por toda a troca de aprendizados e crescimento ao longo de todos esses anos.

Agradeço a meus amigos de longa data e longas distâncias, por sempre se fazerem presentes nos momentos mais importantes. Tenho orgulho de saber que crescemos juntos pessoalmente e profissionalmente.

Agradeço a minha família pelos bons exemplos, pelo imensurável apoio e pela possibilidade de sempre investir em minha educação. Sei que sou um privilegiado e serei eternamente grato.

Obrigado.

“I do not know what I may appear to the world, but to myself I seem to have been only like a boy playing on the sea-shore, and diverting myself in now and then finding a smoother pebble or a prettier shell than ordinary, whilst the great ocean of truth lay all undiscovered before me.”

– Sir. Isaac Newton

## RESUMO

**Introdução:** A pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença intersticial pulmonar induzida pela inalação recorrente e prolongada de antígenos químicos ou orgânicos, resultando na inflamação e fibrose pulmonar das vias aéreas terminais. Seu desenvolvimento é influenciado pela quantidade de antígeno inalado, frequência e duração da exposição e, sobretudo, por fatores genéticos, visto que apenas parte dos expostos desenvolve a doença. Sua imunopatogênese é incompletamente compreendida, mas classificada como uma combinação de hipersensibilidades do tipo III, mediada por complexos imunes, e do tipo IV, mediada por linfócitos T e marcada pela formação de granulomas intersticiais. A manutenção da exposição ao antígeno causador, a não resolução dos processos inflamatórios provocados pelas hipersensibilidades, bem como a perda dos mecanismos de controle e regulação do sistema imune podem resultar em fibrose pulmonar, o quadro mais grave da PH.

**Objetivo:** Considerando a distribuição mundial dos antígenos provocadores de PH, seu subdiagnóstico em virtude da sobreposição de sintomas com outras doenças pulmonares e a predisposição genética ainda pouco elucidada, é fundamental que as variantes genéticas envolvidas no desenvolvimento de PH sejam mapeadas e descritas. As informações genéticas obtidas serão fundamentais para complementar o diagnóstico da doença, identificar grupos de risco, diferenciá-la de outras doenças pulmonares e embasar investigações futuras e necessárias.

**Metodologia:** Uma revisão sistemática foi realizada em nove bases de dados combinando os termos “*hypersensitivity pneumonitis*” e todos os seus sinônimos com o termo “*polymorphisms*” e todos os seus sinônimos e variações. Foram selecionados todos os artigos do tipo caso/controle onde pacientes diagnosticados com PH foram comparados com indivíduos sem o diagnóstico da doença, buscando identificar polimorfismos genéticos associados com a suscetibilidade ao desenvolvimento de PH.

**Resultados:** A busca resultou em um total de 2.048 artigos, dos quais 17 foram incluídos na análise qualitativa e 5 na quantitativa. 58% dos artigos foram publicados somente na última década e com amostras de apenas seis países. Um total de 1.119 pacientes compunham a amostra combinada. 77 polimorfismos foram estudados, com 24 variantes associadas significativamente com risco de desenvolvimento de PH e 5 variantes associadas de forma protetiva. Todas as variantes significativas foram classificadas em 3 vias: (i) Apresentação de antígenos, (ii) Inflamação e (iii) Arquitetura pulmonar. Foram realizadas quatro metanálises com variantes de: *TNF- $\alpha$* , *IL-10*, *IL-6* e *IL-2*, sem resultados significativos.

**Discussão:** A literatura científica sobre PH é recente e escassa, realizada em coortes pequenas e pouco diversificadas. Utilizar informações genéticas como diagnóstico ou prognóstico ainda é uma realidade muito distante, mas relevante, visto que existe uma clara predisposição genética ao desenvolvimento da doença e também uma sobreposição no diagnóstico de PH com outras doenças pulmonares intersticiais. Os polimorfismos identificados e aqui mapeados estão relacionados com uma elevada afinidade no processo de apresentação de antígeno, aumento exagerado da resposta inflamatória e perda da arquitetura alveolar. Os resultados deste estudo serão fundamentais para guiar investigações futuras sobre PH, nesses e em outros polimorfismos, e em novas populações, principalmente do sul global.

**Palavras-chave:** alveolite alérgica extrínseca; pulmão de fazendeiro; biomarcadores

## ABSTRACT

**Introduction:** Hypersensitivity pneumonitis (HP) is an interstitial lung disease induced by recurrent and prolonged inhalation of chemical or organic antigens, which results in pulmonary inflammation and fibrosis of the terminal airways. Its development is influenced by the frequency, duration and amount of exposure to the inhaled antigen and, especially, genetic factors, since only part of those exposed develop the disease. The immunopathogenesis of the disease is not completely understood, but it is considered a combination of type III hypersensitivity, mediated by immune complexes, and type IV, mediated by T lymphocytes and characterized by the formation of interstitial granulomas. The maintenance of exposure to the causative antigen, the non-resolution of inflammatory processes caused by types III and IV hypersensitivities, as well as the loss of control and regulation mechanisms of the immune system can result in pulmonary fibrosis, the most serious outcome of hypersensitivity pneumonitis.

**Objective:** Considering the worldwide distribution of HP-provoking antigens, the underdiagnosis of the disease due to the overlapping of symptoms with other lung diseases and the genetic predisposition still poorly understood, it is essential that the genetic variants involved in the development of HP are mapped and described. The genetic information obtained will be fundamental to complement the diagnosis of the disease, identify risk groups, differentiate it from other lung diseases and support future and necessary investigations.

**Methodology:** A systematic review was performed in nine databases combining the terms “hypersensitivity pneumonitis” and all its synonyms + “polymorphisms” and all its synonyms and variations, searching for case/control articles, where patients diagnosed with HP were compared with individuals without the diagnosis of the disease, aiming at the identification of genetic polymorphisms significantly associated with the susceptibility to the development of HP.

**Results:** The search resulted in a total of 2048 articles, of which 17 were included in the qualitative analysis and 5 in the quantitative analysis. 58% of the articles were published in the last decade and with samples from only six countries. A total of 1119 patients made up the combined sample. 77 polymorphisms have been studied, with 24 variants significantly associated with risk of developing HP and 5 variants associated with protection against the development of HP. All significant variants were classified into 3 pathways: (i) Antigen presentation, (ii) Inflammation and (iii) Lung architecture. Four meta-analyses were performed with variants of: *TNF- $\alpha$* , *IL-10*, *IL-6* and *IL-2*, without significant results.

**Discussion:** The scientific literature on HP is recent and scarce, carried out in small and poorly diversified cohorts. Using genetic information in determining the diagnosis or prognosis is still a very distant reality, but relevant, since there is a clear genetic predisposition to the development of the disease and also an overlap in the diagnosis of HP with other interstitial lung diseases. The polymorphisms identified and mapped here are related to a high affinity in the antigen presentation process, an exaggerated increase in the inflammatory response and loss of alveolar architecture. The results of this study will be fundamental to guide future investigations on HP, in these and other polymorphisms and in new populations, mainly from the global south.

**Keywords:** extrinsic allergic alveolitis; farmer's lung; biomarkers

## RESUMO EXPANDIDO PARA PÚBLICO LEIGO

### O que é pneumonite de hipersensibilidade?

Pneumonite de hipersensibilidade (PH) é uma doença pulmonar provocada pela inalação de antígenos específicos, como proteínas presentes em bactérias e fungos, ou outras moléculas suficientemente pequenas para alcançarem os alvéolos.

A PH é caracterizada pela inflamação e fibrose (cicatrização) dos alvéolos, bronquíolos e interstício pulmonar, regiões onde ocorrem as trocas gasosas. A cicatrização dessas estruturas prejudica a entrada de oxigênio, saída de gás carbônico e a expansão pulmonar, resultando em falta de ar e, em quadros graves, insuficiência respiratória, que pode levar ao falecimento do paciente.

### Como ocorre o desenvolvimento da doença?

Quando os antígenos provocadores chegam aos alvéolos, eles são capturados pelos macrófagos, células do nosso sistema imune capazes de “reconhecer” o antígeno e apresentá-lo a células do tipo linfócitos T, que por sua vez vão convocar outras células do sistema imune, disparando uma resposta inflamatória. A inflamação é o processo de defesa do nosso corpo contra estímulos danosos, sendo fundamental para nossa sobrevivência. Entretanto, portadores de PH são geneticamente predispostos a desenvolverem respostas inflamatórias exageradas, chamadas de hipersensibilidade do tipo III ou hipersensibilidade do tipo IV, causando inflamações muito duradouras, que podem resultar no processo de fibrose pulmonar, o quadro mais grave da PH.

### Por que realizar este estudo?

Os antígenos provocadores da PH possuem distribuição mundial, porém apenas parte das pessoas expostas a eles desenvolvem a doença, insinuando que existe uma predisposição genética que ainda precisa ser melhor elucidada. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática na literatura científica para mapear e descrever funcionalmente todas as alterações na sequência do DNA (chamadas de polimorfismos genéticos) que podem aumentar a suscetibilidade ao desenvolvimento da doença.

### Como foi realizado este estudo?

Os artigos científicos passam por um processo de revisão por pares, ou seja, pela leitura, análise, correções e sugestões de outros pesquisadores. Se aprovados, esses artigos são publicados em revistas científicas e depositados em bases de dados. Portanto, criamos um mecanismo de busca gigante (Apêndice A) utilizando as palavras “*Hypersensitivity pneumonitis*” e todos os seus sinônimos + “*Polymorphisms*” e todos os seus sinônimos, para encontrar todo e qualquer artigo disponível ao longo de nove bases de dados que possa responder à seguinte pergunta: “Quais são os polimorfismos genéticos que influenciam no desenvolvimento de pneumonite de hipersensibilidade?”. Esse processo metódico de revisão da literatura é chamado de Revisão Sistemática.

Encontramos 2.048 artigos possivelmente capazes de responder à pergunta da pesquisa. Dois revisores analisaram, de forma independente, título e resumo de todos esses artigos, restando 41 estudos a serem analisados na íntegra. Ao final do processo, 17 trabalhos foram incluídos na análise qualitativa e 5 incluídos na quantitativa. Ao todo, 1.119 pacientes diagnosticados com PH e distribuídos ao longo de seis países foram incluídos nesse estudo.



## **O que este estudo descobriu?**

Um total de 77 regiões diferentes do DNA humano foram analisadas em busca de associação com o risco de se ter PH. Foram identificadas 24 variantes, ou seja, alterações nas bases nitrogenadas (“letras”) presentes no DNA, associadas ao aumento do risco de desenvolvimento da doença, e 5 variantes associadas de forma protetiva contra o surgimento de PH. Todas essas variantes foram classificadas em três vias principais conforme a função molecular que exercem no nosso corpo: (i) Apresentação de antígeno; (ii) Inflamação; (iii) Arquitetura pulmonar.

Em outras palavras, existem 24 bases nitrogenadas (ou combinações de bases) em regiões específicas do DNA que favorecem o desenvolvimento de PH por algum desses três motivos: (i) aumentam a afinidade do antígeno inalado com os receptores que o reconhecem, causando uma reação desmedida no corpo; (ii) estimulam uma inflamação muito mais exagerada do que o necessário para combater o patógeno invasor; ou (iii) prejudicam a arquitetura dos alvéolos, causando um depósito excessivo de moléculas que impedem a expansão alveolar ou causam a cicatrização do interstício pulmonar, dificultando a entrada de oxigênio e a saída de gás carbônico.

Realizamos também análises estatísticas para verificar se os efeitos encontrados se mantinham quando somados e ponderados com outros estudos utilizando as mesmas variantes em amostras diferentes. Esse processo é conhecido como metanálise.

Por exemplo, um estudo realizado em 2020 concluiu que uma versão do gene *TNF- $\alpha$* , envolvido na resposta inflamatória, aumentava a chance de desenvolvimento de PH, enquanto outro estudo realizado em 2001 concluiu que essa mesma versão do gene diminuía o risco de desenvolver a doença. Logo, fizemos uma metanálise com o objetivo de verificar qual é o “efeito médio” dessa variante quando somadas as amostras de todos os estudos que a analisaram.

Fizemos esse processo com 4 genes diferentes: *TNF- $\alpha$* , *IL-10*, *IL-6* e *IL-2*, em um total 689 pacientes. Considerando todos os estudos analisados, não houveram alelos (versões de genes) que mantinham sua associação ao desenvolvimento de PH após a realização das metanálises.

## **O que concluímos a partir desses resultados?**

A literatura científica sobre polimorfismos genéticos envolvidos com o desenvolvimento de PH é escassa, com apenas 17 artigos publicados, e muito recente, visto que 58% dos artigos incluídos nesta revisão sistemática foram realizados apenas nesta última década. Utilizar informações sobre polimorfismos genéticos como identificação de grupos de risco, ferramentas de diagnóstico, predição de prognóstico ou diferenciação de outras doenças pulmonares ainda é uma realidade muito distante.

Os polimorfismos aqui identificados e mapeados estão relacionados com uma elevada afinidade no processo de apresentação de antígeno, aumento exagerado da resposta inflamatória e perda da arquitetura alveolar. Todo esse conhecimento aqui adquirido e descrito será essencial para embasar investigações futuras e necessárias dentro dessa temática. Os futuros estudos precisam ser realizados nesses e em novos polimorfismos genéticos (envolvidos principalmente nessas três vias), em grupos maiores de pacientes (para aumentar a força estatística da análise), e em novas populações, visto que sequer existem dados de incidência, prevalência e influência genética de PH no hemisfério sul do planeta.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Alelo Adenina
ALAT	<i>Asociación Latinoamericana del Tórax</i>
ATP11A	<i>ATPase Phospholipid Transporting 11A</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BCR	<i>B Cell Receptor</i>
C	Alelo Citosina
CAPS	Células Presentadoras de Antígeno
CCL3	<i>C-C Motif Chemokine Ligand 3</i>
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8	<i>Cluster of Differentiation 8</i>
CTP	Célula-tronco pulmonar
DPP9	<i>Dipeptidyl Peptidase 9</i>
DSP	<i>Desmoplakin</i>
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAM13A	<i>Family With Sequence Similarity 13 Member A</i>
FOXP3	<i>Forkhead Box P3</i>
HLA-A	<i>Human Leukocyte Antigen-A</i>
HLA-B	<i>Human Leukocyte Antigen-B</i>
HLA-DRB1	<i>Human Leukocyte Antigen-DRB1</i>
HLA-DQB1	<i>Human Leukocyte Antigen-DQB1</i>
HLA-E	<i>Human Leukocyte Antigen-E</i>
G	Alelo Guanina
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GWAS	<i>Genome Wide Association Study</i>
IFN- $\gamma$	<i>Interferon Gama</i>
IgE	Imunoglobulina tipo E
IgG	Imunoglobulina tipo G
IL-1	<i>Interleukin-1</i>
IL-2	<i>Interleukin-2</i>
IL-4	<i>Interleukin-4</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>

<i>IL-8</i>	<i>Interleukin-8</i>
<i>IL-10</i>	<i>Interleukin-10</i>
<i>IL-13</i>	<i>Interleukin-13</i>
<i>IL-17</i>	<i>Interleukin-17</i>
<i>IL6R</i>	<i>Interleukin-6 receptor</i>
<i>IL10RA</i>	<i>Interleukin-10 receptor alfa</i>
<i>ILD</i>	<i>Doença pulmonar intersticial, do inglês Interstitial Lung Disease</i>
<i>IPF</i>	<i>Fibrose pulmonar idiopática, do inglês Idiopathic Pulmonary Fibrosis</i>
<i>IVD</i>	<i>Isovaleryl-CoA dehydrogenase</i>
<i>JBI</i>	<i>Joanna Briggs Institute</i>
<i>JRS</i>	<i>Japanese Respiratory Society</i>
<i>KL-6</i>	<i>Krebs von den Lungen 6</i>
<i>LAPOGE</i>	<i>Laboratório de Polimorfismos Genéticos</i>
<i>LAT</i>	<i>Linker for Activation of T cells</i>
<i>LILACS</i>	<i>Latin American and Caribbean Health Sciences Literature</i>
<i>MA</i>	<i>Metanálise</i>
<i>MeSH</i>	<i>Medical Subject Headings</i>
<i>MHC</i>	<i>Major histocompatibility complex</i>
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	<i>Macrophage Inflammatory Protein-1 Alpha</i>
<i>MMP1</i>	<i>Matrix Metalloproteinase 1</i>
<i>MMP2</i>	<i>Matrix Metalloproteinase 2</i>
<i>mRNA</i>	<i>RNA mensageiro</i>
<i>MUC1</i>	<i>Mucin short variant S1</i>
<i>MUC5B</i>	<i>Mucin 5B</i>
<i>NCBI</i>	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
<i>OBFC1</i>	<i>OB Fold-containing Protein 1</i>
<i>OR</i>	<i>Odds ratio</i>
<i>PARN</i>	<i>Poly(A)-Specific Ribonuclease</i>
<i>PDC1</i>	<i>Pyruvate decarboxylase 1</i>
<i>PH</i>	<i>Pneumonite de Hipersensibilidade</i>
<i>PRISMA</i>	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
<i>PROSPERO</i>	<i>Prospective Register of Systematic Reviews</i>

<i>PSMB8</i>	<i>Proteasome subunit beta type-8</i>
<i>PSMB9</i>	<i>Proteasome subunit beta type-9</i>
<i>RevMan</i>	<i>Review Manager</i>
RS	Revisão sistemática
<i>RTEL1</i>	<i>Regulator Of Telomere Elongation Helicase 1</i>
<i>SciELO</i>	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
<i>SFTPA1</i>	<i>Surfactant Protein A1</i>
<i>SFTAP2</i>	<i>Surfactant Protein A2</i>
<i>SFTPB</i>	<i>Surfactant Protein B</i>
<i>SFTPC</i>	<i>Surfactant Protein C</i>
<i>SFTPD</i>	<i>Surfactant Protein D</i>
T	Alelo Timina
<i>TAP1</i>	<i>Transporter associated with antigen processing 1</i>
<i>TCR</i>	<i>T Cell Receptor</i>
<i>TERC</i>	<i>Telomerase RNA Component</i>
<i>TERT</i>	<i>Telomerase reverse transcriptase</i>
<i>TGF-β</i>	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
<i>T<sub>H</sub>1</i>	<i>T helper type 1</i>
<i>T<sub>H</sub>2</i>	<i>T helper type 2</i>
<i>T<sub>H</sub>17</i>	<i>T helper type 17</i>
<i>TIMP-3</i>	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3</i>
<i>TLRs</i>	<i>Toll-like receptors</i>
<i>TNF-α</i>	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
<i>TNF-β</i>	<i>Tumor necrosis factor beta</i>
<i>TOLLIP</i>	<i>Toll-interacting protein</i>
<i>T<sub>REG</sub></i>	<i>T regulators</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
<i>UTR</i>	<i>Untranslated Region</i>
<i>ZKSCAN1</i>	<i>Zinc Finger With KRAB And SCAN Domains 1</i>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - A pneumonite de hipersensibilidade é uma doença intersticial pulmonar, acometendo os alvéolos, bronquíolos e interstício pulmonar.
- Figura 2 - Comparação entre vias aéreas terminais saudáveis e vias acometidas pelo fibrosamento pulmonar
- Figura 3 - Imunopatogênese da PH: da sensibilização à progressão para a fibrose
- Figura 4 - Comparação entre alvéolos acometidos ou não por fibrose pulmonar decorrente de PH
- Figura 5 - Países com estudos publicados sobre a influência de polimorfismos genéticos no desenvolvimento de PH
- Figura 6 - Fluxograma do processo de seleção e triagem de artigos utilizando as diretrizes definidas no PRISMA
- Figura 7 - Metanálise das variantes da região promotora de *TNF- $\alpha$*
- Figura 8 - Metanálise das variantes da região promotora de *IL-10*
- Figura 9 - Metanálise das variantes de regiões promotoras das interleucinas
- Figura 10 - Metanálise das variantes pró-inflamatórias identificadas
- Figura 11 - Sumário de resultados da análise *GRADE*
- Figura 12 - Todas as variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH já descritas na literatura
- Figura 13 - Apresentação de antígeno através de moléculas de classe I do MHC
- Figura 14 - Participação do gene *MIP-1 $\alpha$*  na resposta imune
- Figura 15 - Todas as variantes associadas com proteção em relação ao desenvolvimento de PH já descritas na literatura

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Principais antígenos provocadores de PH, com suas fontes, tipos e principais expostos
- Quadro 2 - Critérios de inclusão de artigos utilizando o acrônimo PECOS
- Quadro 3 - Os 17 estudos selecionados, com país de origem e total de pacientes diagnosticados com PH, em ordem cronológica de publicação.
- Quadro 4 - Análise do risco de viés dos estudos selecionados
- Quadro 5 - Variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH
- Quadro 6 - Variantes protetivas para o desenvolvimento de PH
- Quadro 7 - Variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH envolvidas na via de apresentação de antígeno
- Quadro 8 - Variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH envolvidas no processo de amplificação do processo inflamatório
- Quadro 9 - Variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH e envolvidas no processo de alteração da arquitetura pulmonar
- Quadro 10 - Variantes protetivas para o desenvolvimento de PH associadas ao processo de remodelamento da arquitetura pulmonar
- Quadro 11 - Genes estudados sem associações significativas e o motivo para serem alvo de estudos

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	17
1.1 O QUE É PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE?	17
1.2 COMO OCORRE O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA?	18
1.2.1 Hipersensibilidade do tipo III	19
1.2.2 Hipersensibilidade do tipo IV	20
1.2.3 Progressão para fibrose	20
1.3 PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA	23
1.4 QUAIS SÃO OS ANTÍGENOS PROVOCADORES DE PH?	24
1.5 COMO CLASSIFICAMOS A PH?	26
1.6 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PH	28
1.7 INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E MORTALIDADE DA DOENÇA	29
1.8 JUSTIFICATIVA	30
1.9 OBJETIVOS	31
1.9.1 Objetivo geral	31
1.9.2 Objetivos específicos	31
<b>2. METODOLOGIA</b>	32
2.1 POR QUE REALIZAR UMA REVISÃO SISTEMÁTICA?	32
2.2 PASSO A PASSO: COMO REALIZAR UMA RS?	33
2.2.1 Elaboração da pergunta da pesquisa	33
2.2.2 Estratégia de busca	33
2.2.3 Busca na literatura	35
2.2.4 Seleção dos estudos	35
2.2.5 Extração de dados	37
2.2.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	38
2.2.7 Síntese dos dados	39
2.2.8 Avaliação da qualidade das evidências	40
2.2.9 Redação e publicação dos resultados	40
<b>3 RESULTADOS</b>	42
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS	42
3.2 SELEÇÃO E TRIAGEM DOS ESTUDOS	42
3.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	45
3.4 POLIMORFISMOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE PH	47
3.5 METANÁLISES	48
3.5.1 Variantes da região promotora de <i>TNF-<math>\alpha</math></i>	48
3.5.2 Variantes de <i>IL-10</i>	49
3.5.3 Variantes de <i>IL-10 + IL-6 + IL-2</i>	50
3.5.4 Metanálise geral	51
3.5.5 <i>GRADE</i>	52

<b>4 DISCUSSÃO</b>	54
4.1 A LITERATURA CIENTÍFICA DA PH	54
4.2 POLIMORFISMOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE PH	55
4.2.1 Apresentação de antígeno	57
4.2.1.1 Apresentação de antígeno por moléculas de classe II do <i>MHC</i>	58
4.2.1.2 Apresentação de antígeno por moléculas de classe I do <i>MHC</i>	58
4.2.2 Inflamação	60
4.2.2.1 Interleucinas	61
4.2.2.2 Quimiocinas	61
4.2.2.3 Fator de necrose tumoral	62
4.2.3 Arquitetura pulmonar	62
4.2.3.1 Mucinas	63
4.2.3.2 Metaloproteinases	64
4.2.3.3 Surfactantes pulmonares	64
4.2.3.4 Outras	65
4.3 POLIMORFISMOS PROTETIVOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE PH	65
4.3.1 Apresentação de antígeno	67
4.3.2 Arquitetura pulmonar e proteção	67
4.3.2.1 Surfactantes pulmonares	68
4.3.2.2 Metaloproteinases	68
4.4 ALTERAÇÕES GENÉTICAS ASSOCIADAS À PROGRESSÃO DA PH	68
4.4.1 Apresentação de antígeno	69
4.4.2 Inflamação	69
4.4.3 Arquitetura pulmonar	70
4.5 METANÁLISES E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	71
4.6 GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS EM PH	72
4.7 GENES ESTUDADOS SEM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA	73
4.8 USO DE TESTES GENÉTICOS EM ILD	74
4.9 PERGUNTAS QUE PERMANECEM SEM RESPOSTAS	74
<b>5. CONCLUSÃO</b>	76
REFERÊNCIAS	78
APÊNDICE A - TODAS AS ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS	101
APÊNDICE B - TABELA QUALITATIVA COMPLETA	104



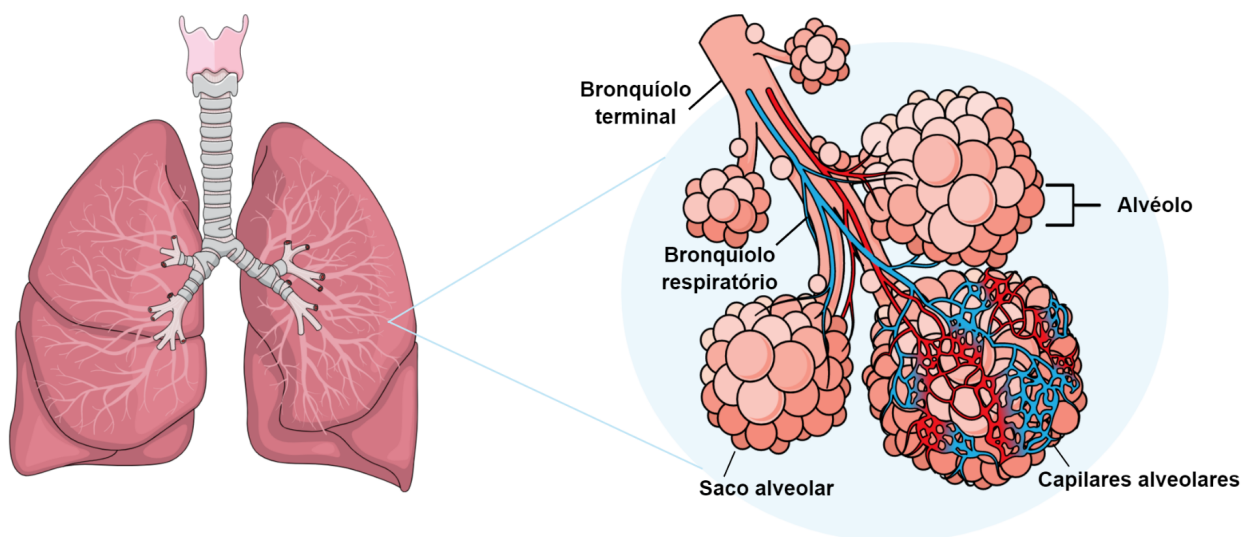
## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 O QUE É PNEUMONITE DE HIPERSENSIBILIDADE?

Pneumonite de hipersensibilidade (PH), também conhecida como alveolite alérgica extrínseca, é uma síndrome respiratória do grupo das doenças intersticiais pulmonares (*ILD*, do inglês *Interstitial Lung Diseases*), caracterizada por uma reação imune excessiva.

A PH é induzida pela inalação recorrente e prolongada de antígenos químicos ou orgânicos, que resulta em processo de inflamação e fibrose pulmonar, acometendo os bronquíolos terminais, os alvéolos e o interstício pulmonar, como demonstrado na Figura 1 (BARNES *et al.*, 2021; COSTABEL *et al.*; 2020; SFORZA *et al.*, 2017).

Figura 1 - A pneumonite de hipersensibilidade é uma doença intersticial pulmonar, acometendo os alvéolos, bronquíolos e interstício pulmonar.



A inflamação decorrente do processo imune da PH (pneumonite de hipersensibilidade) ocorre nos alvéolos, nos bronquíolos respiratórios e no interstício pulmonar.

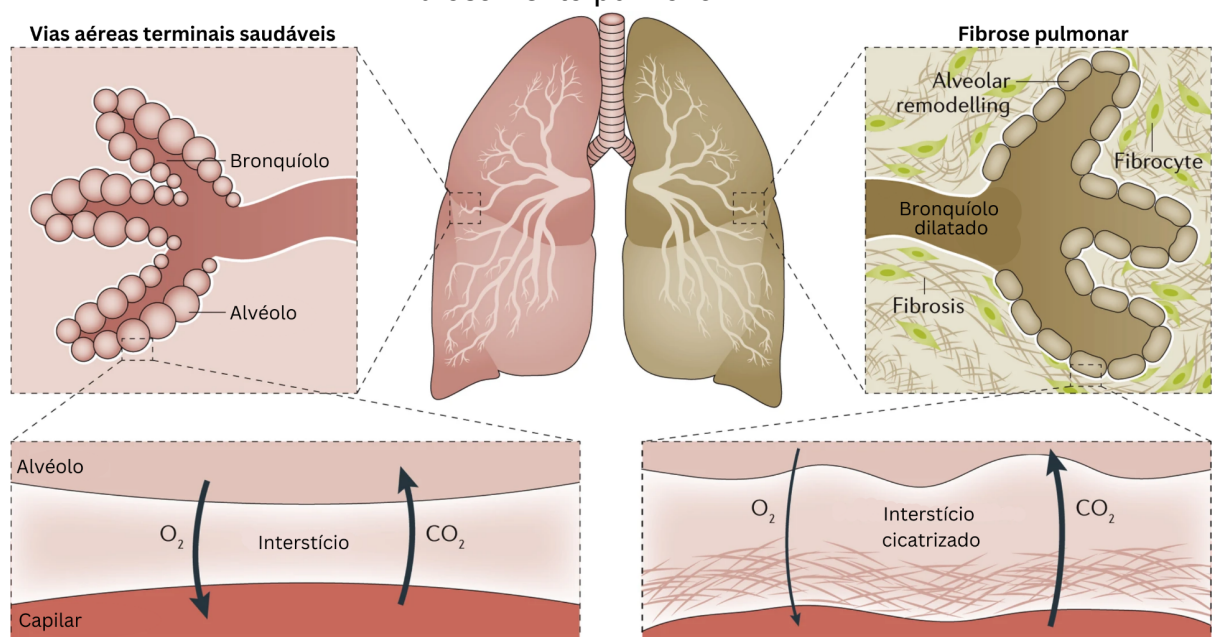
Elaborado pelo autor, 2022, na plataforma Mind the Graph ([www.mindthegraph.com](http://www.mindthegraph.com))

O desenvolvimento, progressão e fenótipo clínico da PH são influenciados pela quantidade de antígeno inalado, pela frequência e duração da exposição ao antígeno, além de cofatores ambientais e comportamentais e, principalmente, da predisposição genética a uma resposta imune desregulada (SELMAN *et al.*, 2012; OKAMOTO *et al.*, 2013; SEMA *et al.*, 2018), visto que apenas parte dos expostos aos antígenos desenvolvem a doença (DALPHIN *et al.*, 1993).

## 1.2 COMO OCORRE O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA?

O desenvolvimento de PH é um processo de resposta imune exagerada que resulta em inflamação pulmonar, formação de granulomas e, em casos de exposição contínua, dano perpétuo e fibrose na região dos bronquíolos terminais, alvéolos e interstício pulmonar (SELMAN *et al.*, 2012), como demonstrado na Figura 2.

Figura 2 - Comparação entre vias aéreas terminais saudáveis e vias acometidas pelo fibrosamento pulmonar



O processo de fibrose pulmonar resulta na deposição de colágeno e de matriz extracelular, remodelamento alveolar, bronquiectasia (dilatação dos bronquíolos) e fibrose parenquimal, resultando em efeito restritivo das estruturas pulmonares e prejuízo dos processos de troca gasosa.

Adaptado de Martinez *et al.*, 2017

A imunopatogênese da doença permanece sem ser completamente compreendida, mas pode ser considerada uma combinação de hipersensibilidades do tipo III (humoral, mediada por complexos imunes) e do tipo IV (celular, mediada por linfócitos T) (SELMAN; BUENDÍA-ROLDÁN, 2012), sem envolvimento relevante de IgE e eosinófilos (SFORZA *et al.*, 2017).

A sensibilização inicial (*first hit*) ocorre após a inalação dos antígenos, sendo eles reconhecidos, fagocitados e degradados por células apresentadoras de antígeno (CAP), como macrófagos alveolares e células dendríticas presentes no epitélio alveolar. Com a colaboração de moléculas de classe II do complexo principal

de histocompatibilidade (*MHC*, do inglês *Major Histocompatibility Complex*), os antígenos são apresentados à células *T CD4+* (*cluster of differentiation 4*) nos linfonodos (SCHUYLER *et al.*, 2000).

Uma nova exposição (*second hit*) dispara duas cascatas de sinalização: uma de hipersensibilização do tipo III, mediada por complexos imunes e linfócitos B (YUSEFF *et al.*, 2013), e outra do tipo IV, mediada principalmente por linfócitos *T<sub>H</sub>1* (*T helper type 1*), que se acumulam no pulmão, gerando um ambiente pró-inflamatório (AUNE *et al.*, 2009).

O processo de inflamação é a resposta do sistema imune para estímulos danosos, como a exposição a um patógeno (MEDZHITOV, 2010), e age por meio da remoção desse estímulo, contribuindo para a restauração da homeostase e, conseqüentemente, resolução da inflamação aguda (FERRERO-MILIANI *et al.*, 2007). Entretanto, a inflamação não controlada pode se tornar crônica e resultar no desenvolvimento de fibrose pulmonar (ZHOU *et al.*, 2016).

### **1.2.1 Hipersensibilidade do tipo III**

A apresentação do antígeno aos linfócitos *T CD4+* resulta na ativação de linfócitos B, na liberação de citocinas do tipo IL-8 e IL-17 e na produção de anticorpos do tipo IgG, que se unem aos antígenos inalados nos capilares alveolares, criando um *cluster* de moléculas chamado de complexo imune. Esses complexos imunes se depositam nas paredes dos vasos sanguíneos, dando início à cascata de ativação do sistema complemento, que resultará na produção de proteínas do tipo C5a, estimulando a maturação de macrófagos (GAO *et al.*, 2005).

A presença de C5a, a produção de IL-17 por células *CD4+* e a liberação de IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 por macrófagos alveolares ativados, resultam no recrutamento de neutrófilos (SHANLEY *et al.*, 1996; YE *et al.*, 2009). Os neutrófilos se dirigem ao local onde estão os complexos imunes e liberam espécies reativas de oxigênio (EROs) e enzimas lisossomais, levando à lesão dos capilares alveolares e dos alvéolos (VOGELMEIER *et al.*, 1993). Essa lesão tecidual promove a ativação fibroblástica e deposição de matriz extracelular (DING *et al.*, 2021).

A hipersensibilidade do tipo III está altamente relacionada com a classificação aguda/inflamatória da PH (BARRERA *et al.*, 2008).

### 1.2.2 Hipersensibilidade do tipo IV

De acordo com as Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a PH pode ser classificada como uma doença pulmonar intersticial granulomatosa, em virtude do seu processo de formação de granulomas causados pela sua reação característica de hipersensibilidade do tipo IV (BALDI *et al.*, 2012), mediada por linfócitos  $T_H1$  (PETERSEN *et al.*, 2013).

A apresentação dos antígenos aos linfócitos  $T CD4+$  resulta na ativação de macrófagos e na diferenciação de linfócitos  $T CD4+$  em linfócitos  $T_H1$ , processos estimulados pela expressão das citocinas TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-2. As novas células  $T_H1$ , por sua vez, também estimulam a produção de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-2, criando um *feedback* positivo, resultando na produção excessiva de  $T_H1$  e no recrutamento de mais macrófagos (COSTABEL *et al.*, 2020). Esse processo é controlado pela expressão das citocinas anti-inflamatórias IL-10 e pela atividade supressora de linfócitos T reguladores ( $T_{REG}$ ) (BALOGH *et al.*, 2018; GUDMUNDSSON *et al.*, 1998).

A ativação macrofágica resulta na liberação de fatores pró-inflamatórios, como IL-6, e quimiotáticos, estimulando o recrutamento dos linfócitos  $T_H1$  para o espaço alveolar. O acúmulo de macrófagos ativados e de linfócitos  $T_H1$  na região de contato com os antígenos gera a formação de granulomas, ou seja, um conglomerado de células macrofágicas e linfócitos (AGOSTINI *et al.*, 2005; SHAH *et al.*, 2017). O estabelecimento de um granuloma estimula a formação de fibrose em sua periferia, isolando o patógeno do tecido saudável ou buscando o rompimento do granuloma (BONHAM *et al.*, 2017; RAMAKRISHNAN, 2012; WARSINKE *et al.*, 2018).

### 1.2.3 Progressão para fibrose

A manutenção da exposição ao antígeno causador, a não resolução dos processos inflamatórios provocados pelas hipersensibilidades dos tipos III e IV, bem como a perda dos mecanismos de controle e regulação do sistema imune, contribuem para o desenvolvimento da fibrose pulmonar e, portanto, da PH fibrótica, o quadro mais grave de PH (COSTABEL *et al.*, 2020; BARNES *et al.*, 2021).

A liberação de IL-17 durante o processo de hipersensibilidade do tipo III, além de provocar a ativação de neutrófilos, promove a diferenciação de células  $T_H17$ , que também induzem os processos de inflamação e fibrose (SIMONIAN *et al.*, 2009).

A liberação de IL-6 por macrófagos ativado durante o processo de hipersensibilidade do tipo IV estimula a diferenciação de células B em células plasmáticas e a maturação de células  $T CD8+$  citotóxicas. Apesar de menos proeminentes que as  $CD4+$ , essas células têm papel importante na lise celular e na diferenciação da resposta de  $T_H1$  em  $T_H2$  (DRENT *et al.*, 1997).

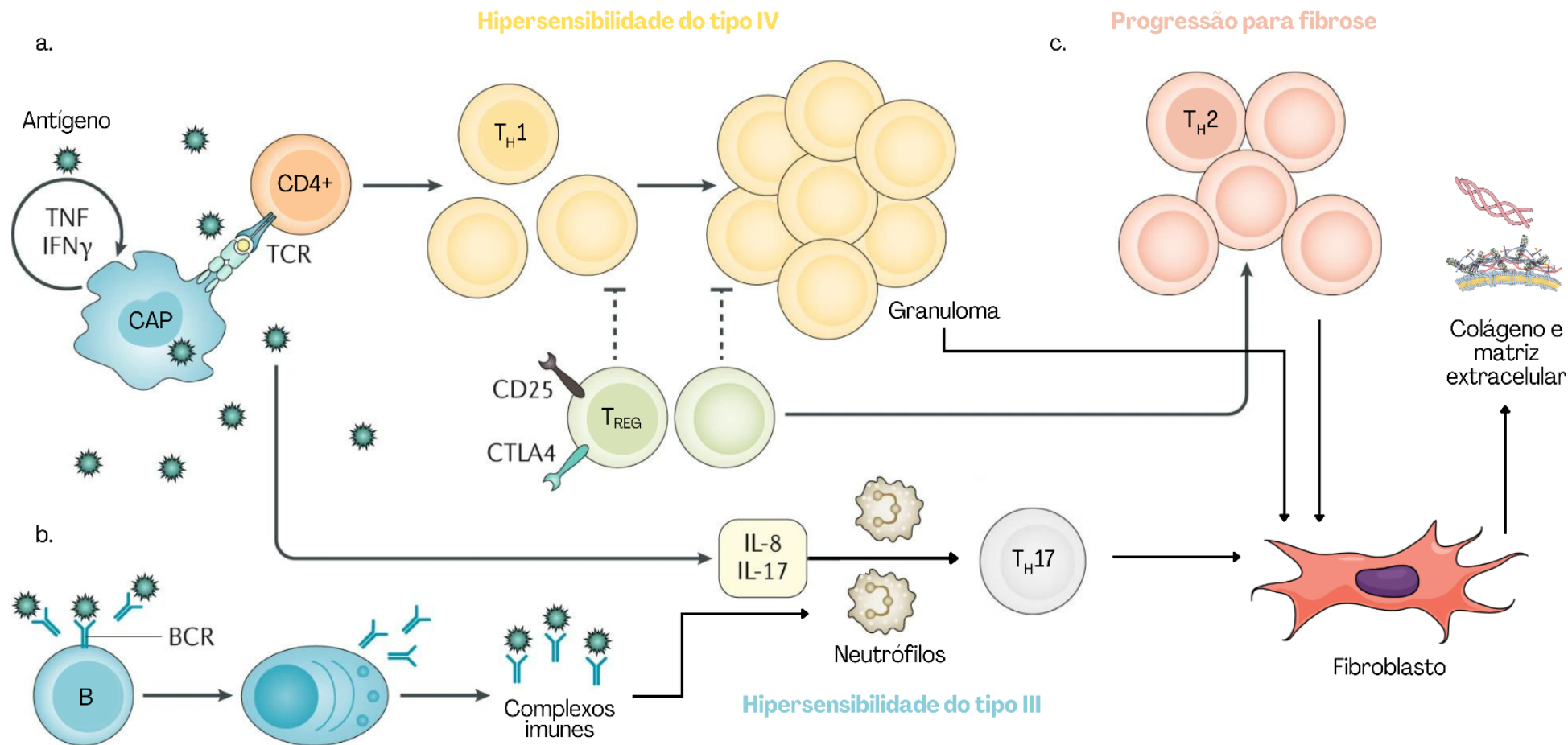
Quanto aos processos regulatórios, os linfócitos  $T_{REG}$  expressam em sua superfície os fatores FOXP3, CD25 e CTL4A (GIRARD *et al.*, 2009). A perda de expressão de FOXP3 reduz a função supressiva dos linfócitos  $T_{REG}$ , fazendo com que essas células adquiram o fenótipo de células efetoras  $T_H2$ , ocorrendo uma troca de resposta de  $T_H1$  para  $T_H2$  (WAN *et al.*, 2007). Células  $T_H2$  secretam IL-4 e IL-13, que induzem a fibrose por meio da produção de TGF $\beta$ 1, que gera ativação e proliferação de fibroblastos e produção de colágeno (BARRERA *et al.*, 2008).

Em resumo, fatores quimiotáticos produzidos pelos granulomas, queda na resposta das células  $T_{REG}$ , uma resposta mais propensa a  $T_H2$  do que  $T_H1$ , produção de células  $T CD8+$  e diferenciação de  $T_H17$  promovem proliferação de fibroblastos (BARNES *et al.*, 2021). Fibroblastos se diferenciarão em miofibroblastos, ocasionando na produção de colágeno e deposição de matriz extracelular, levando ao remodelamento do interstício pulmonar, rigidez do tecido e hipóxia, resultando no quadro de PH fibrótica (GIRARD *et al.*, 2009).

Ainda não está claro se a fase fibrótica da doença é sempre precedida por uma fase inflamatória (BARNES *et al.*, 2021). Quando considerada a classificação mais antiga da doença, percebe-se que 70% dos casos de PH crônica resultam em fibrose pulmonar (OHTANI *et al.*, 2005).

O processo imunopatogênico de desenvolvimento da PH, desde a sensibilização e apresentação do antígeno aos linfócitos  $T CD4+$ , seguindo pelas reações de hipersensibilidades do tipo III e do tipo IV, acarretando no quadro de fibrose pulmonar, está resumido e ilustrado na Figura 3.

Figura 3 - Immunopatogênese da PH: da sensibilização à progressão para a fibrose



**(a)** Na hipersensibilidade do tipo IV, a apresentação do antígeno aos linfócitos T  $CD4+$  dispara a ativação de linfócitos  $T_H1$  e de CAPs. A agregação de CAPs e linfócitos  $T_H1$  resulta na formação de granulomas. **(b)** A hipersensibilidade do tipo III promove a ativação de linfócitos B e produção de anticorpos IgG, que quando unidos aos antígenos formam complexos imunes, que por sua vez atraem neutrófilos. Os neutrófilos liberam EROs e enzimas, que levam à lesão dos capilares alveolares e dos alvéolos, e promovem a produção de linfócitos  $T_H17$ . **(c)** Quando ocorre a perda de expressão de FOXP3 nos  $T_{REG}$ , temos uma troca de resposta de  $T_H1$  para  $T_H2$ . A troca de  $T_H1$  para  $T_H2$ , a inibição de  $T_{REG}$ , a diferenciação de células  $T_H17$  e a produção de fatores quimiotáticos pelos granulomas promovem a proliferação fibroblástica e, conseqüentemente, a produção de colágeno e deposição de matriz extracelular.

Adaptado de: COSTABEL *et al.*, 2020; BARNES *et al.*, 2021

### 1.3 PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Dentre as perguntas que ainda precisam ser respondidas acerca da PH, destaca-se: Polimorfismos genéticos são importantes no desenvolvimento da doença? Se sim, quais são eles? (PATEL; REED, 2001), pergunta realizada há mais de 20 anos, que permanece sem resposta.

Considerando que apenas uma minoria dos indivíduos expostos aos antígenos desenvolvem PH, infere-se a existência de gatilhos genéticos que interagem com antígenos específicos em hospedeiros suscetíveis, aumentando o risco de desenvolvimento da doença (DALPHIN *et al.*, 1993; LALANCETTE *et al.*, 1993; SELMAN *et al.*, 2012). Cerca de 40% dos casos de PH crônica pioram clinicamente, mesmo evitando a exposição ao antígeno, o que sugere contribuição genética (GIMENEZ *et al.*, 2017).

Apesar de a maioria dos casos de PH ser esporádica, a PH familiar foi descrita em algumas populações, principalmente em famílias japonesas que moraram por anos na mesma residência (AMEMIYA *et al.*, 2016; ASAI *et al.*, 2016; WINSTONE *et al.*, 2018), além da PH em gêmeos monozigóticos criados em ambientes diferentes (OKAMOTO *et al.*, 2012).

Até o momento, são poucos os estudos que avaliaram a suscetibilidade genética ao desenvolvimento de PH. As principais variantes genéticas identificadas estão envolvidas com o complexo principal de histocompatibilidade (*MHC*), como alterações na região promotora de *TNF- $\alpha$* , e nos genes envolvidos com apresentação de antígeno, como *HLA-DR* e *HLA-DQ* (COSTABEL *et al.*, 2020; FREITAS *et al.*, 2020). Além dessas, foram identificadas variantes envolvidas na produção de interleucinas pró e anti-inflamatórias, e variantes em *MUC5B* e *TERT*, genes envolvidos com disfunção mucociliar e com manutenção telomérica (BARNES *et al.*, 2021; LEY *et al.*, 2017; FURUSAWA *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2016).

No entanto, a patogênese exata da doença ainda não é conhecida e a etiologia parece ser multifatorial, ou seja, a soma de vários fatores intrínsecos e extrínsecos desencadeantes em indivíduos com predisposição genética pode levar a lesões inflamatórias nos pulmões (QUIRCE *et al.*, 2016).

Infecções anteriores no trato respiratório de pacientes podem ser o gatilho para a manifestação de moléculas envolvidas no aumento da predisposição genética, como a expressão de moléculas de classe II do *MHC* e a produção de

TNF, IL-1, IL-6, que promovem a fibrose mediante o aumento de TGF- $\beta$  (CORMIER *et al.*, 2000; WUYTS *et al.*, 2013).

#### 1.4 QUAIS SÃO OS ANTÍGENOS PROVOCADORES DE PH?

A primeira descrição da atual PH, naquela época tratada como “pulmão de fazendeiro”, foi realizada por Campbell (1932) que observou quadro clínico de febre, tosse e dispneia ocorrendo após fazendeiros terem contato com feno mofado. Reed *et al.* (1965) descreveram o primeiro caso de “pulmão de criadores de pássaros”. Desde então, mais de 300 antígenos causadores de PH foram identificados, sendo a maioria deles associados à ocupação ou ao estilo de vida do paciente (CHANDRA, 2022).

Os antígenos causadores de PH podem ser predominantemente orgânicos, como bactérias, fungos, proteínas e enzimas (animais ou vegetais) e agentes inorgânicos, como produtos químicos ou metais de baixo peso molecular, o que permite que atinjam as vias aéreas de menor calibre, onde se desenvolve a PH (COSTABEL *et al.*, 2020; SELMAN *et al.*, 2012; BÁRTHOLO *et al.*, 2013).

A identificação do antígeno causador é fundamental, não apenas para o diagnóstico, mas também para prevenção e prognóstico, visto que a principal forma de tratamento consiste na remoção ou diminuição da exposição ao antígeno causador da doença (WUYTS *et al.*, 2015). Uma complicação em relação ao tratamento primário é que a PH pode ser resultado de uma reação a vários antígenos inalados, em que nenhum é o causador exclusivo da doença (SFORZA *et al.*, 2017).

No Quadro 1 encontram-se os principais antígenos provocadores, onde eles podem ser encontrados e quem são os principais expostos. A associação da PH com as profissões e o clima (como no caso de *Trichosporon cutaneum*) ajuda a explicar a alta variação nos números da doença. A PH também pode ser causada por drogas, como rituximabe (NAQIBULLAH *et al.*, 2015), metotrexato (FRAGOULIS *et al.*, 2019), azatioprina (LEE *et al.*, 2016) e sertralina (VIRDEE *et al.*, 2019). Ainda não está clara a associação entre o tipo de antígeno causador da PH e os índices de mortalidade.



Quadro 1 – Principais antígenos provocadores de PH, com suas fontes, tipos e principais expostos

Antígeno causador	Fonte do antígeno	Tipo	Principais expostos
<i>Acinetobacter spp.</i>	Água contaminada, fluido contaminado de máquinas	Bacteriano	Operadores de máquinas
<i>Aspergillus spp.</i>	Cevada, cogumelos, feno, plantas	Fúngico	Cervejeiros
<i>Bacillus spp.</i>	Poeira de madeira contaminada	Bacteriano	Marceneiros
<i>Botrytis cinerea</i>	Uvas contaminadas	Fúngico	Produtores de vinho
<i>Candida albicans</i>	Boquilha de saxofone	Fúngico	Saxofonistas
Cloroetileno	Produtos de limpeza, desengordurantes	Químico	Faxineiros
Isocianatos	Adesivos, colas, fibras sintéticas, tinta, verniz	Químico	Pintores
Metil metacrilato	Materiais odontológicos	Químico	Dentistas
<i>Mycobacterium avium</i>	Banheiras e hidromassagem	Bacteriano	Usuários de banheiras
<i>Penicillium spp.</i>	Frutas e vegetais, rolhas, porão fechado	Fúngico	Agricultores
Pó de grãos	Aveia, centeio, milho, soja, trigo	Vegetal	Agricultores
Proteínas aviárias	Excrementos e penas de pássaros	Animal	Criadores de aves
Proteínas de roedores	Caspa de roedor, urina	Animal	Técnicos de laboratório
<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Feno e palha mofados	Bacteriano	Agricultores
<i>Trichosporon cutaneum</i>	Mofo em casas contaminadas	Fúngico	Turistas
<i>Thermoactinomyces sacchari</i>	Resíduo de cana-de-açúcar	Bacteriano	Cortadores de cana
Zinco	Vapor da soldagem de zinco	Metálico	Soldadores

Elaborado pelo autor, 2022.. Adaptado de MOHR, 2004; BÁRTHOLO *et al.*, 2013; NOGUEIRA *et al.*, 2019.

Além do expostos no quadro acima, o uso de cigarros eletrônicos ganhou popularidade como alternativa aos cigarros convencionais, principalmente entre jovens (BUNNELL *et al.*, 2014). Os líquidos aromatizados dos cigarros eletrônicos contêm substâncias tóxicas implicadas na patogênese e no agravamento da PH (SOMMERFELD *et al.*, 2018; NAIR *et al.*, 2019). O mesmo parece ocorrer para cigarros convencionais (CREAMER; BARRATT, 2020), mas não é unanimidade entre as coortes (BLANCHET *et al.*, 2004).

Ainda não há evidências de antígenos do SARS-CoV-2 causando quadros de PH, apenas casos de COVID-19 evoluindo de forma semelhante ao que ocorre nos quadros de PH (SANCHEZ-GONZALEZ *et al.*, 2020; SONG; SHIN, 2020).

Em relação aos casos de PH em crianças, os antígenos causadores da doença estão principalmente relacionados ao ambiente doméstico, como a inalação de tintas, plásticos e talco (BUCHVALD *et al.*; 2011; MAGON *et al.*, 2012).

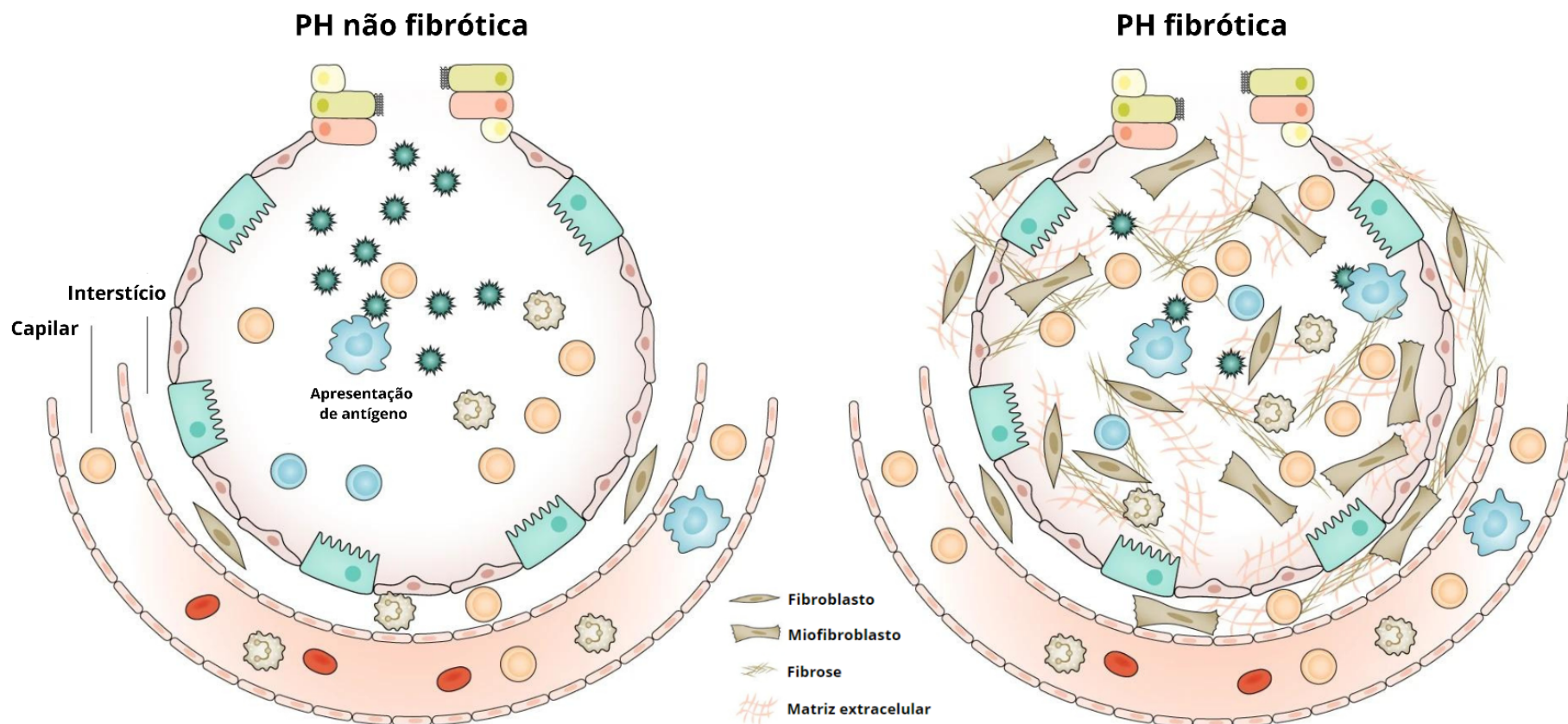
Outros casos curiosos de PH já relatados na literatura estão relacionados com a exposição a antígenos presentes: no café (BOYADZHIEVA *et al.*, 2014; VAN TOORN, 1970) na cannabis (MCGRAW *et al.*, 2018), no chá (OTERA *et al.*, 2011; TANAKA *et al.*, 2016), no dinheiro (KUPELI *et al.*, 2010), em subprodutos da depilação a laser (ISHIGURO *et al.*, 2007), na poluição do ar (SINGH *et al.*, 2019) e em repelentes para insetos (MORTON *et al.*, 2006).

## 1.5 COMO CLASSIFICAMOS A PH?

A PH foi historicamente classificada nas formas "aguda", "subaguda" e "crônica" (RICHERSON *et al.*, 1989). Entretanto, essa classificação é baseada na apresentação do paciente e não na patogênese da doença, separando os subtipos apenas pelo tempo de duração dos sintomas (LACASSE *et al.*, 2009).

Como a presença de fibrose é o principal determinante do prognóstico, novas diretrizes foram propostas, classificando a PH em não fibrótica e fibrótica (RAGHU *et al.*, 2020; VASAKOVA *et al.*, 2017) como pode ser visto na Figura 4. Considerando que a classificação em "aguda" é útil para descrever surtos de PH em ambientes ocupacionais/recreacionais (KOSCHEL *et al.*, 2005), alguns autores argumentam que a melhor forma de classificação seria em "aguda/não fibrótica" e "fibrótica" (COSTABEL *et al.*, 2020).

Figura 4 - Comparação ao nível alveolar dos subtipos de pneumonite de hipersensibilidade de acordo com a classificação mais atualizada



A PH é caracterizada pela inalação de partículas que causam uma reação imune exagerada em indivíduos suscetíveis, resultando em inflamação aguda dos alvéolos, interstício pulmonar e capilares alveolares. Essa inflamação é caracterizada pelo recrutamento de neutrófilos, linfócitos T e linfócitos B. Se os fatores promotores de inflamação (antígenos) mantiverem-se presentes ao longo do tempo, bem como a presença de fatores progressores (como idade e predisposição genética), a doença pode progredir de um quadro não fibrótico para um quadro de ativação fibroblástica e acúmulo de matriz extracelular, resultando na PH do subtipo fibrótica e provocando a destruição da arquitetura pulmonar, o impedimento da expansão alveolar e a hipóxia.

PH: Pneumonite de hipersensibilidade  
Adaptado de: COSTABEL *et al.*, 2020.

## 1.6 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PH

A PH representa um desafio em termos de diagnóstico, principalmente em razão da sobreposição de sintomas com outras doenças pulmonares intersticiais (MORISSET *et al.*, 2018).

Entre os sinais e sintomas mais comuns da PH, tanto da não fibrótica quanto da fibrótica, estão a dispneia (dificuldade respiratória), tosse e estertores inspiratórios (REICH, 1993). Menos frequentemente, pacientes também podem demonstrar perda de peso e sintomas gripais, como febre e calafrios (LACASSE *et al.*, 2003).

As diretrizes internacionais atuais para o diagnóstico de PH foram estabelecidas em conjunto entre a *American Thoracic Society (ATS)*, *Japanese Respiratory Society (JRS)* e a *Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)*, além da participação de especialistas europeus e australianos (RAGHU *et al.*, 2020), e contam com cinco exames principais (RAGHU *et al.*, 2020; JOHANNSON *et al.*, 2020; PÉREZ *et al.*, 2021):

1. Na ausência de um questionário padrão e validado, os especialistas recomendam uma avaliação completa do histórico ocupacional e ambiental do paciente, visando identificar potenciais fontes de exposição a antígenos já associados ao desenvolvimento de PH;
2. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax do paciente, para visualizar alterações que indiquem alterações anatômicas pulmonares;
3. Obtenção de lavado broncoalveolar para análise dos níveis linfocíticos, considerando a imunopatogênese da doença;
4. Dosagem de anticorpos, buscando a identificação de altos níveis de IgG, associados à hipersensibilidade do tipo III;
5. Biópsia pulmonar para verificar a presença de granulomas não necróticos, característicos da hipersensibilidade do tipo IV.

Quanto ao tratamento, não há consenso ou diretrizes para o manejo da PH, e a maioria das evidências surge a partir de estudos de coorte retrospectivos ou de relatos de caso. A abordagem terapêutica consiste principalmente em evitar o antígeno identificado como causador, visto que o prognóstico é pior quando o antígeno não é identificado (PEREZ *et al.*, 2013)

Além da remediação da exposição, é utilizado o tratamento farmacológico com corticosteroides/imunossupressores e, mais recentemente, terapia antifibrótica, como o esilato de nintedanibe (ALBERTI *et al.*, 2021; FLAHERTY *et al.*, 2019). Em casos extremos, ou seja, doença avançada com quadro fibrótico e funcional grave, o transplante pulmonar é indicado (KERN *et al.*, 2015; NOSOTTI *et al.*, 2022).

Ensaio clínico rigoroso são necessários para confirmar a eficácia relatada em estudos retrospectivos, inclusive quando a imunossupressão é benéfica e quando pode ser prejudicial na presença de fibrose ou variantes genéticas conhecidas. Mais estudos também são necessários para determinar o benefício aditivo da terapia antifibrótica e para novas terapias (BARNES *et al.*, 2021).

## 1.7 INCIDÊNCIA, PREVALÊNCIA E MORTALIDADE DA DOENÇA

A PH pode ser desenvolvida ao longo de todas as idades, com distribuição igualitária entre os sexos (DEPIERRE *et al.*, 1988).

Apesar de a PH ser relativamente menos diagnosticada em crianças do que em adultos, nos países europeus ela representa cerca de 50% dos casos de *ILD* infantis (GRIESE *et al.*, 2018), sendo que em 25% desses casos há um histórico familiar da doença (GRIESE *et al.*, 2013). O prognóstico em crianças é geralmente favorável se for possível evitar a exposição ao antígeno (FAN, 2002).

A prevalência de PH difere muito entre os (e mesmo dentro dos) países, devido a fatores como cultura, área geográfica, clima local e fatores genéticos (RITTIG *et al.*, 2019). Em países europeus, a PH representa entre 4% e 13% do total de casos de *ILD* (THOMEER *et al.*, 2001). Nos Estados Unidos, estima-se anualmente uma prevalência entre 1.67 e 2.71 casos por 100.000 habitantes (PÉREZ *et al.*, 2018). Em estudo recente de prevalência realizado na Índia, a PH foi considerada a *ILD* mais comum em toda a população (SINGH *et al.*, 2017). No “sul global”, ou seja, Oceania, África e América do Sul, a incidência da doença ainda é desconhecida.

Acredita-se que os números reais de PH sejam altamente subestimados devido ao seu desconhecimento, casos “subclínicos” e à sobreposição de diagnóstico com outras *ILD*, tendo em vista a complexidade de classificação das doenças pulmonares (RITTIG *et al.*, 2019), inclusive tendo este problema se agravado pela pandemia de Covid-19 (PAWLOWSKI, 2021).

Em questão de letalidade, quando comparados os pacientes portadores de qualquer tipo de PH com a população em geral, eles demonstram entre 2 a 3 vezes mais risco de morte (SOLAYMANI-DODARAN *et al.*, 2007). O falecimento ocorre em média entre 7 e 8 anos pós-diagnóstico (KOKKARINEN *et al.*, 1994; OJANGUREN *et al.*, 2019), sendo a forma fibrótica mais letal que a não-fibrótica (PÉREZ *et al.*, 2018) e a insuficiência respiratória a principal causa de morte em pacientes com PH classificada como crônica (classificação antiga) (MIYAZAKI *et al.*, 2008). Em casos de PH fibrótica, o tempo de sobrevivência médio pós-diagnóstico diminui para 4 anos (SAHIN *et al.*, 2007).

## 1.8 JUSTIFICATIVA

A PH representa até 13% do total de casos de *ILD* em países europeus, e 47% dos casos na Índia, mesmo sendo altamente subdiagnosticada em virtude da sobreposição com outras doenças pulmonares e, principalmente, desinformação sobre ela. No sul global, sequer existem dados de incidência e mortalidade da doença.

A PH acomete de criança a idosos, sem distinção de sexo ou raça. Seus antígenos provocadores possuem distribuição mundial, estando associados à ocupação do paciente ou ao seu estilo de vida, podendo ser encontrados nos mais diversos ambientes, do campo aos escritórios.

Em questão de letalidade, os portadores da doença possuem até de 2 a 3 vezes mais risco de morte do que indivíduos saudáveis, sendo a insuficiência respiratória a principal causa de morte. Em casos de PH fibrótica, o quadro mais grave da doença, o tempo de sobrevivência médio pós-diagnóstico é de apenas 4 anos.

Revisões sistemáticas (RS) oferecem a oportunidade para autores determinarem a extensão do conhecimento humano a respeito de tópicos específicos, determinando prioridades para pesquisas futuras.

Considerando a distribuição mundial dos antígenos provocadores, o subdiagnóstico da PH e alta taxa de mortalidade de pacientes diagnosticados com a doença, a realização de uma RS para o levantamento e descrição do conhecimento sobre as variantes genéticas envolvidas na suscetibilidade ao seu desenvolvimento pode ser de grande relevância para o diagnóstico, identificação de grupos de risco,

diferenciação da PH de outras doenças pulmonares, indicação de prognóstico, além de guiar investigações futuras (e necessárias) dentro desta temática.

## 1.9 OBJETIVOS

Nas subseções adiantes estão descritos o objetivo principal e os demais objetivos deste trabalho de dissertação.

### 1.9.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática para mapear todos os polimorfismos genéticos associados ao desenvolvimento da PH descritos na literatura.

### 1.9.2 Objetivos específicos

1. Encontrar e selecionar nas bases de dados de literatura científica mais relevantes todos os artigos capazes de responderem quais são e como atuam os polimorfismos genéticos associados ao risco de desenvolvimento de PH.

2. Identificar todas as variantes genéticas estudadas e associadas ao desenvolvimento de PH disponíveis na literatura científica e classificá-las de acordo com sua participação na imunopatogênese da doença;

3. Mapear e descrever as influências imunopatológicas causadas pelas variantes nos polimorfismos identificados, buscando estabelecer possíveis inferências a respeito da suscetibilidade e do prognóstico da doença do ponto de vista genético;

4. Calcular, a partir de metanálises, se os polimorfismos classificados como significativos para o risco ou proteção ao desenvolvimento de PH permanecem significativos quando são somadas diversas amostras onde o mesmo polimorfismo foi avaliado.

5. Utilizar do conhecimento aqui descrito para determinar quais são as perguntas que permanecem sem respostas dentro da temática da PH, de modo a guiar investigações que busquem elucidar as influências genéticas no desenvolvimento de PH.

## 2. METODOLOGIA

Nas subseções abaixo estão descritos os processos de construção de uma revisão sistemática, desde a importância em realizá-la, seguido pela elaboração da pergunta norteadora, criação dos mecanismos de busca, processo de seleção dos estudos por pesquisadores independentes, coleta de dados, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, síntese dos dados, avaliação da qualidade dos dados obtidos e, por fim, sua redação e publicação.

### 2.1 POR QUE REALIZAR UMA REVISÃO SISTEMÁTICA?

Uma revisão sistemática é um processo abrangente e de várias etapas, que visa identificar todas as evidências empíricas capazes de responder a um problema específico, integrando os resultados e compilando os dados disponíveis de forma quantitativa, através de uma metanálise, ou qualitativa (SIDDAWAY *et al.*, 2018; RYŚ *et al.*, 2019). Revisões sistemáticas oferecem a oportunidade para autores determinarem a extensão do conhecimento humano a respeito de tópicos específicos, determinando prioridades para pesquisas futuras (CHANDLER; HOPEWELL, 2013).

Como o intuito deste trabalho foi mapear todos os polimorfismos genéticos relacionados com a PH e posteriormente avaliá-los de forma quantitativa quanto ao seu impacto, uma RS seguida de metanálise é a metodologia mais adequada para obter as respostas necessárias.

Não há RS publicada com a mesma proposta que a desse trabalho, nem mesmo revisões sistemáticas equivalentes em desenvolvimento registradas em bases de dados de registros de revisões. Esta revisão está publicada no *PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews)* sob o registro ID CRD42022347696.

Esta RS foi realizada conforme as diretrizes de protocolo do *PRISMA* (do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) e a metodologia transparente e reprodutível desenvolvida pela Cochrane (THOMAS *et al.*, 2022).



## 2.2 PASSO A PASSO: COMO REALIZAR UMA RS?

A produção de uma RS é realizada em nove passos básicos (MACHADO *et al.*, 2021):

1. Elaboração da pergunta de pesquisa;
2. Estratégia de busca;
3. Busca na literatura;
4. Seleção dos estudos;
5. Extração dos dados;
6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos;
7. Síntese dos dados;
8. Avaliação da qualidade das evidências;
9. Redação e publicação dos resultados.

### 2.2.1 Elaboração da pergunta da pesquisa

Considerando que a questão de pesquisa deve ser factível, interessante, inovadora, ética e relevante (do acrônimo *FINER*, em inglês *feasible, interesting, novel, ethical and relevant*) (TAWFIK *et al.*, 2019), a questão de pesquisa escolhida para nortear este estudo foi: “Quais são os polimorfismos genéticos associados ao desenvolvimento de PH?”.

### 2.2.2 Estratégia de busca

Antes da realização das buscas são escolhidos artigos-sentinela, ou seja, aqueles artigos que obrigatoriamente precisam estar presentes nos resultados esperados e nas buscas dentro das bases de dados (MACHADO *et al.*, 2021). Os artigos-sentinela escolhidos para esta RS foram os de FALFÁN-VALENCIA *et al.* (2014), FREITAS *et al.* (2020) e GANDHI *et al.* (2021).

A estratégia de busca foi criada utilizando a ferramenta *MeSH* (do inglês *Medical Subject Headings*) do *NCBI* (do inglês *National Center for Biotechnology Information*). Dentro da ferramenta *MeSH*, disponível apenas na língua inglesa, foi realizada a busca pelo termo genérico “*hypersensitivity pneumonitis*”, resultando no

termo indexador “Alveolitis, Extrinsic Allergic” (nome “antigo” da doença) disponibilizado pela ferramenta. A partir dele, uma série de sinônimos, variações e nomes associados (em inglês: “*entry terms*”) foram disponibilizados. Todos esses termos foram coletados e incluídos na estratégia de busca. O mesmo processo foi realizado com o termo genérico “*polymorphisms*”, que resulta no termo indexador “*Polymorphism, Genetic*” e seus sinônimos e variações. Outros termos foram considerados pertinentes para a estratégia de busca, mesmo não estando registrados no *MeSH*, e foram adicionados na estratégia de busca final, como “*locus*”, “*loci*”, “*variants*”, “*predictors*” e “*biomarkers*”.

Uma particularidade da PH é a abundância de nomes populares que a doença recebe em virtude do antígeno causador ou da profissão associada ao seu desenvolvimento, como “pulmão de fazendeiro”, “pulmão de avicultor”, “pulmão do trabalhador do cogumelo” e muitos outros (NOGUEIRA *et al.*, 2019). Como vários artigos, principalmente os mais antigos, recorrem ao uso de nomes populares que não aparecem nos dicionários de termos científicos, esses nomes foram adicionados na estratégia de busca.

Após seu aperfeiçoamento, a estratégia de busca completa utilizada no MEDLINE, combinando todas as variações de PH e de polimorfismos genéticos, ficou da seguinte forma: “Alveolitis, Extrinsic Allergic”[MeSH Terms] OR “Hypersensitivity Pneumonitis”[All Fields] OR “Hypersensitivity Pneumonitides”[All Fields] OR “Pneumonitides, Hypersensitivity”[All Fields] OR “Pneumonitis, Hypersensitivity”[All Fields] OR “Allergic Alveolitis, Extrinsic”[All Fields] OR “Allergic Alveolitides, Extrinsic”[All Fields] OR “Alveolitides, Extrinsic Allergic”[All Fields] OR “Extrinsic Allergic Alveolitides”[All Fields] OR “Extrinsic Allergic Alveolitis”[All Fields] OR “bird fanciers lung”[All Fields] OR “bird breeders lung”[All Fields] OR “chemical workers lung”[All Fields] OR “cheese washers lung”[All Fields] OR “farmers lung”[All Fields] OR “hot tub lung”[All Fields] OR “japanese summer-type HP”[All Fields] OR “mushroom workers lung”[All Fields] OR “suberosis”[All Fields] OR “swimming pool lung”[All Fields] OR “pigeon breeders lung”[All Fields] AND “Polymorphism, Genetic”[MeSH Terms] OR “Polymorphisms, Genetic”[All Fields] OR “Genetic Polymorphism”[All Fields] OR “Genetic Polymorphisms”[All Fields] OR “Gene Polymorphism”[All Fields] OR “Gene Polymorphisms”[All Fields] OR “Polymorphism, Gene”[All Fields] OR “Polymorphisms, Gene”[All Fields] OR “Polymorphism (Genetics)”[All Fields] OR “Polymorphisms (Genetics)”[All Fields] OR “Polymorphism,

Single Nucleotide”[MeSH Terms] OR “Nucleotide Polymorphism, Single”[All Fields] OR “Nucleotide Polymorphisms, Single”[All Fields] OR “Polymorphisms, Single Nucleotide”[All Fields] OR “Single Nucleotide Polymorphisms”[All Fields] OR “SNPs”[All Fields] OR “Single Nucleotide Polymorphism”[All Fields] OR “Polymorphism, Restriction Fragment Length”[MeSH Terms] OR “RFLPs”[All Fields] OR “Restriction Fragment Length Polymorphisms”[All Fields] OR “Restriction Fragment Length Polymorphism”[All Fields] OR “RFLP”[All Fields] OR “loci”[All Fields] OR “locus”[All Fields] OR “variant”[All Fields] OR “variants”[All Fields] OR “genetic predisposition”[All Fields] OR “SNP”[All Fields] OR “predictors”[All Fields] OR “biomarkers”[All Fields] OR “biological markers”[All Fields]

Como cada base de dados tem seu próprio mecanismo de busca, com sua forma única de inserção dos Operadores Booleanos (AND, OR, Not...) e dos termos indexadores, a estratégia foi adaptada para cada uma das bases escolhidas. Todas as estratégias de busca utilizadas estão disponíveis no [Apêndice A](#).

### **2.2.3 Busca na literatura**

As buscas foram realizadas durante o final do mês de junho de 2022 e em sete bases de dados clássicas: Embase, LILACS, LIVIVO, MEDLINE, SciELO, Scopus e Web of Science, e mais duas fontes de literatura adicionais: Google Acadêmico (100 primeiros artigos) e Proquest. Além disso, todos os artigos considerados relevantes para a temática (artigos incluídos na revisão e outras revisões sobre o assunto) tiveram suas seções de referências avaliadas em busca de artigos não captados pela estratégia de busca.

Os artigos coletados ao longo de todas as bases de dados foram depositados na livraria do EndNote™ (endnote.com) para que as duplicatas (um mesmo artigo coletado em mais de uma base de dados) fossem automaticamente excluídas.

### **2.2.4 Seleção dos estudos**

Como determinado pelo Manual Cochrane para revisões sistemáticas (THOMAS *et al.*, 2022), as etapas de seleção de estudos e extração de dados são obrigatoriamente realizadas por (ao menos) dois revisores de forma independente,

visando minimizar a chance de erro e exclusão acidental de artigos relevantes, bem como a diminuição do risco de viés de seleção dos estudos. Em caso de divergências entre os dois revisores, um terceiro revisor independente é convidado para realizar a resolução do conflito e a inclusão ou não do artigo em questão.

Todos os revisores envolvidos no desenvolvimento deste trabalho estavam diretamente associados ao LAPOGE - Laboratório de Polimorfismos Genéticos da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Os critérios de elegibilidade deste estudo foram baseados na ferramenta PECOS, cujo acrônimo em inglês refere-se às palavras “*population*”, “*exposure*”, “*comparison*”, “*outcome*” e “*study*”, ou seja, população do estudo, exposição, comparação, desfecho e tipo de estudo (MORGAN *et al.*, 2019; THOMAS *et al.*, 2022). O PECOS deste trabalho está disponível no Quadro 2:

Quadro 2 - Critérios de inclusão de artigos utilizando o acrônimo PECOS

Acrônimo	Significado	Descrição
P	Pacientes/ <i>Population</i>	Pacientes humanos
E	Exposição/ <i>Exposure</i>	Diagnóstico de PH
C	Controle/ <i>Comparison</i>	Pacientes humanos sem diagnóstico de PH
O	Desfecho/ <i>Outcome</i>	Polimorfismos genéticos associados com PH
S	Tipo de estudo/ <i>Study</i>	Caso/Controle

Elaborado pelo autor, 2022.

Portanto, foram incluídos apenas estudos do tipo caso/controle, que realizaram suas pesquisas em pacientes humanos (sem modelos animais ou linhagens celulares) com diagnóstico de PH e os compararam com outros humanos sem o diagnóstico da doença, podendo ou não terem sido expostos a antígenos provocadores. A fim de avançar para as próximas etapas da revisão, o artigo necessitava disponibilizar informações sobre polimorfismos genéticos associados ou não com o desenvolvimento de PH. Não houve restrição quanto ao país, tempo de publicação e linguagem dos estudos.

A primeira etapa de seleção de estudos consistiu na leitura de título e resumo de todos os artigos coletados nas bases de dados. Os estudos que cumpriram explicitamente os requisitos estabelecidos no PECOS (ou ao menos não apresentavam características que os classificavam como estudos que seriam

explicitamente excluídos) avançaram para a etapa seguinte de seleção. Essa fase consistiu na leitura na íntegra de todos os estudos previamente selecionados a partir da leitura de título e resumo. Os resumos aprovados nessa etapa avançaram para a etapa de extração de dados.

É fundamental que os revisores esgotem todas as possibilidades de seleção de artigos, reduzindo ao máximo o escape de estudos relevantes e o risco de viés. Dessa forma, todos os estudos analisados na íntegra tiveram suas seções de referências revisadas, como também todos os artigos que citaram o artigo inicial foram verificados em busca de estudos não captados pela estratégia de busca, método conhecido como “rastreamento de citações” (VASSAR *et al.*, 2016).

Concluídas as primeiras etapas da RS, com validação da pergunta da pesquisa e da estratégia de busca, assim como da seleção dos estudos a serem incluídos, o protocolo da revisão foi revisado, finalizado e registrado no PROSPERO com o ID CRD42022347696.

### **2.2.5 Extração de dados**

Essa etapa foi realizada por meio de planilhas estruturadas desenvolvidas no Google Sheets, testadas utilizando os artigos-sentinela previamente escolhidos. Novamente, dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, reduzindo o risco de viés e o de erros no momento da coleta.

Para todos os artigos foram coletados os seguintes dados:

1. Autor principal; ano de publicação;
2. Polimorfismos/*loci* estudados;
3. Tamanho amostral do grupo caso;
4. Tamanho amostral do grupo controle;
5. Tamanho amostral de outros grupos (se incluídos);
6. Média de idade e desvio padrão do grupo caso;
7. Média de idade e desvio padrão do grupo controle;
8. Média de idade e desvio padrão de outros grupos;
9. Ancestralidade genética da amostra/País da população do estudo;
10. Antígenos identificados como provocadores de PH na amostra;
11. Classificação da doença em não fibrótica ou fibrótica  
(ou classificação antiga em aguda ou crônica);

12. Desfecho prognóstico avaliado;
13. Frequências alélicas dos grupos caso, controle e outros;
14. Frequências genotípicas dos grupos caso, controle e outros;
15. Frequências haplotípicas dos grupos caso, controle e outros;
16. Variáveis confundidoras;
17. Conclusão principal do estudo;
18. Observações.

Após a coleta de dados realizada por cada revisor de forma individual, todos os dados foram comparados com seus artigos homólogos e com os dados coletados pelo outro revisor, em busca de divergências. Resolvidos os conflitos, com ou sem a participação de um terceiro revisor, os artigos selecionados precisaram ser avaliados quanto a sua qualidade.

#### **2.2.6 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada também de forma independente por dois revisores utilizando as ferramentas de avaliação crítica para uso em revisões sistemáticas do *Joanna Briggs Institute - JBI* (MOOLA *et al.*, 2020). A ferramenta é composta de 10 perguntas e 4 possíveis respostas: “Sim”, “Não”, “Não explícito” e “Não aplicável”.

1. Os grupos eram comparáveis além da presença de doença nos casos ou ausência de doença nos controles?
2. Os casos e controles foram pareados adequadamente?
3. Foram utilizados os mesmos critérios para identificação de casos e controles?
4. A exposição foi medida de forma padronizada, válida e confiável?
5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?
6. Foram identificados fatores confundidores?
7. Foram utilizadas estratégias para lidar com os fatores confundidores?
8. Os desfechos foram avaliados de forma padronizada, válida e confiável?
9. O período da exposição de interesse foi longo suficiente para ser significativo?
10. Foi utilizada análise estatística apropriada?

Todos os artigos foram considerados “Não aplicável” para a questão 9, visto que a “exposição” estabelecida através do nosso PECOS (identificação de polimorfismos) é independente do período temporal. Todos os artigos que obtiveram nota 4 ou maior foram considerados satisfatórios e, portanto, incluídos na revisão.

### **2.2.7 Síntese dos dados**

Todos os dados qualitativos e quantitativos coletados foram depositados em tabela única. Os dados qualitativos foram analisados e descritos de forma textual, identificando as participações biológicas das variantes encontradas. Os dados quantitativos foram analisados através de metanálises.

A metanálise é o tratamento estatístico do resultado da RS, fornecendo uma média ponderada das estimativas observadas nos estudos, obtida pelo somatório dos valores multiplicados por seus pesos relativos, aumentando o poder estatístico de uma mesma intervenção realizada ao longo de diferentes estudos (MACHADO *et al.*, 2021). As análises estatísticas deste trabalho foram realizadas no software *Review Manager (RevMan)*, versão 5.4 (*The Cochrane Collaboration*, 2020).

Por se tratar de uma metanálise de frequências, foi utilizado como medida de frequência o número de alelos de cada grupo, sempre utilizando como evento o alelo funcional (que aumentaria o efeito reconhecido, ou seja, a expressão, do gene em questão) e como evento total o número total de alelos.

O método estatístico escolhido foi o de Mantel-Haenszel (MANTEL; HAENSZEL; 1959; GREENLAND; 1989), sendo esse o método recomendado para metanálises com estudos de pequeno tamanho amostral e dados dicotômicos (THOMAS *et al.*, 2022). O método consiste em gerar uma estimativa de associação entre o desenvolvimento da PH e as frequências dos alelos funcionais dos genes e realizar a combinação dos *odds ratios* de todos os estudos através do cálculo do peso de cada estudo (KURITZ *et al.*, 1988).

A medida de associação foi a de razão de chance (em inglês *Odds Ratio*), com intervalos de confiança de 95% e o modelo utilizado foi o de efeito randômico, onde não existe um valor único de efeito real na população (HIGGINS *et al.*, 2009).

O teste de qui-quadrado foi empregado para verificar a significância da heterogeneidade nos estudos incluídos na metanálise. A magnitude dessa heterogeneidade foi averiguada pelo cálculo de I-quadrado ( $I^2$ ) (PEREIRA; GALVÃO,

2014). Para cada metanálise realizada foram gerados gráficos de floresta (em inglês *forest plot*) para análise e visualização dos resultados (STERNE *et al.*, 2011).

### **2.2.8 Avaliação da qualidade das evidências**

A avaliação da qualidade das evidências fornecidas pelas metanálises foi realizada pelo sistema *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que visa a criação de um sistema universal, transparente e sensível de graduação da qualidade das evidências (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Como todos os estudos incluídos neste trabalho são observacionais (e não clínicos randomizados), a qualidade inicial da evidência é considerada “Baixa”, podendo diminuir para “Muito baixa” através do julgamento dos seguintes critérios: limitações metodológicas, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação; e aumentar de nível para “Moderada” ou “Alta” considerando três fatores: grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores de confusão residuais (GUYATT *et al.*, 2008).

### **2.2.9 Redação e publicação dos resultados**

A última etapa de uma RS é a correta e metódica redação dos resultados obtidos, assim como sua disponibilização e publicação. A redação e discussão dos resultados desta revisão estão disponíveis nas seções 3 e 4 deste trabalho.

A discussão dos resultados obtidos busca explicar as razões biológicas para suas associações com a doença ou o motivo pelo qual os autores originais optaram por estudar o polimorfismo escolhido (que não demonstrou associação), além de destrinchar os problemas com a literatura científica acerca da temática e os próximos passos dos estudos sobre PH, bem como as perguntas que ainda necessitam de resposta.

Os resultados qualitativos e quantitativos obtidos e discutidos estão divididos nas seguintes subseções:



1. Características dos estudos selecionados, como país de origem, ano de publicação e amostra populacional, além das características gerais da literatura científica sobre PH;
2. Fluxograma do processo de seleção de estudos. Desde a coleta inicial ao longo das bases de dados até a análise na íntegra dos estudos selecionados;
3. Polimorfismos associados com o risco de desenvolvimento da doença divididos pela principal via metabólica na qual estão envolvidos;
4. Polimorfismos associados com proteção em relação ao desenvolvimento da doença divididos pela principal via patogênica na qual estão envolvidos;
5. *Forest plots* e análises estatísticas de todas as metanálises realizadas, além da avaliação da qualidade da evidência criada.
6. Genes e variantes estudados que não demonstraram associações significativas, mas que podem ser alvos de investigações futuras em virtude de sua participação na imunopatogênese da doença.
7. O uso de testes genéticos em *ILD* e perguntas que permanecem sem resposta.

### 3 RESULTADOS

Os resultados obtidos através dos métodos sistematizados de busca e seleção, os polimorfismos identificados e classificados e as análises estatísticas realizadas encontram-se nas subseções abaixo.

#### 3.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Os artigos incluídos na RS estão distribuídos de junho de 2001 até maio de 2022, 58% deles publicados na última década. A busca e coleta de artigos nas bases de dados foi realizada em junho de 2022. Foram incluídos estudos com populações de seis países: Alemanha, China, Estados Unidos, Japão, México e Portugal. Oito dos 17 estudos incluídos foram realizados com amostras da população mexicana, compondo quase metade do total de pacientes da amostra completa da RS (n = 531/1.119). Nenhum estudo foi realizado em amostras da América do Sul, América Central, África ou Oceania.

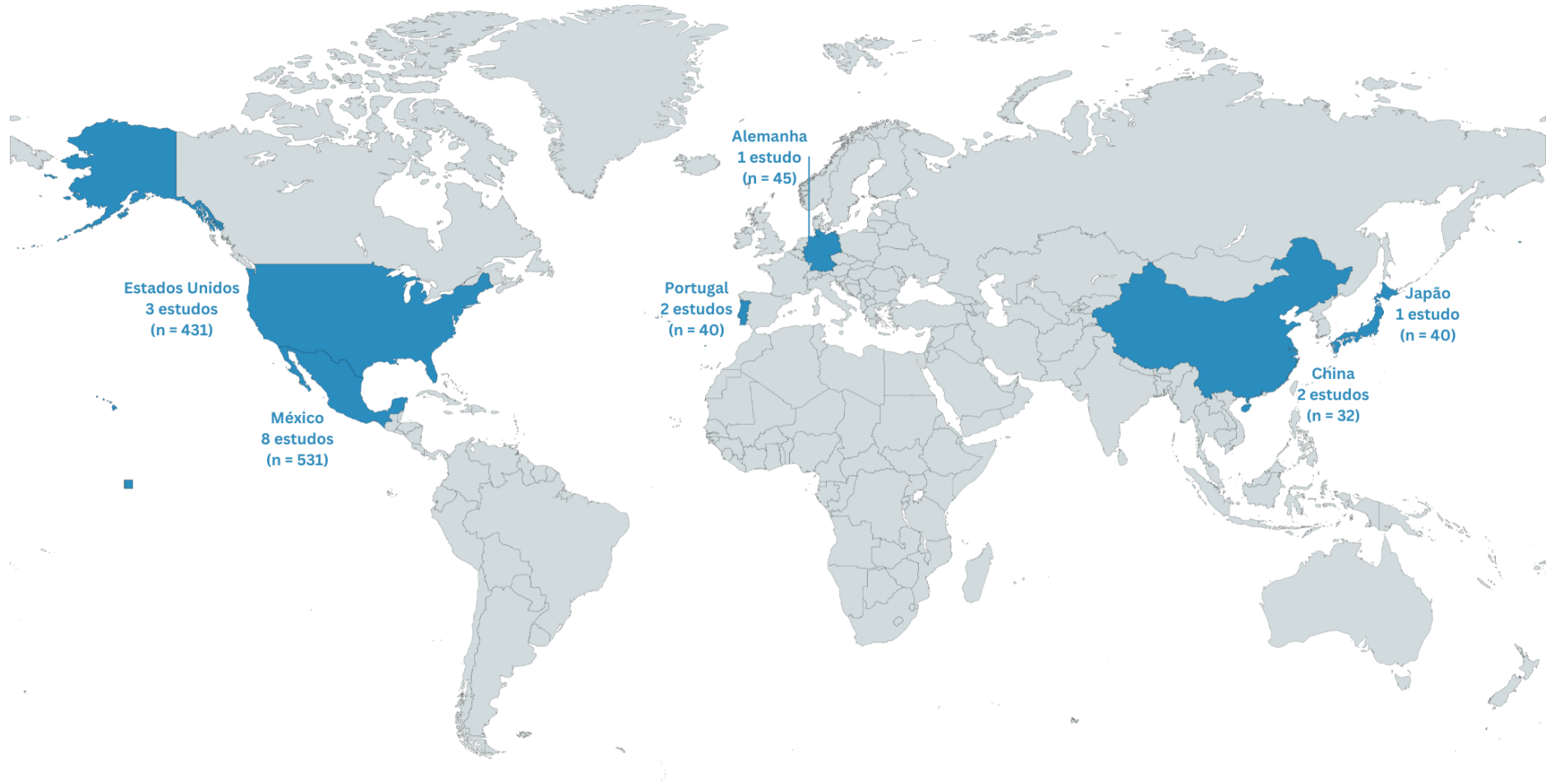
A distribuição visual dos países com estudos incluídos no trabalho, quantidade de estudos e total de pacientes diagnosticados com PH em cada país pode ser encontrada na Figura 5.

#### 3.2 SELEÇÃO E TRIAGEM DOS ESTUDOS

Foram coletados um total de 2.048 artigos ao longo da busca nas nove bases de dados escolhidas. Após a retirada das duplicatas, seleção a partir de título e resumo e seleção a partir da avaliação do artigo na íntegra, restaram 17 estudos a serem incluídos na RS, como demonstrado ao longo do fluxograma elaborado e disponível na Figura 6.

Somando todas as amostras de todos os artigos, excluindo do cálculo as coortes repetidas, foi obtido um total de 1.119 pacientes diferentes diagnosticados com PH, sendo os antígenos de aves e pombos os mais comumente identificados como os provocadores da doença (n = 15/17 artigos). Para vários pacientes os antígenos provocadores são desconhecidos. Os 17 artigos selecionados, com país e tamanho amostral, estão listados no Quadro 3.

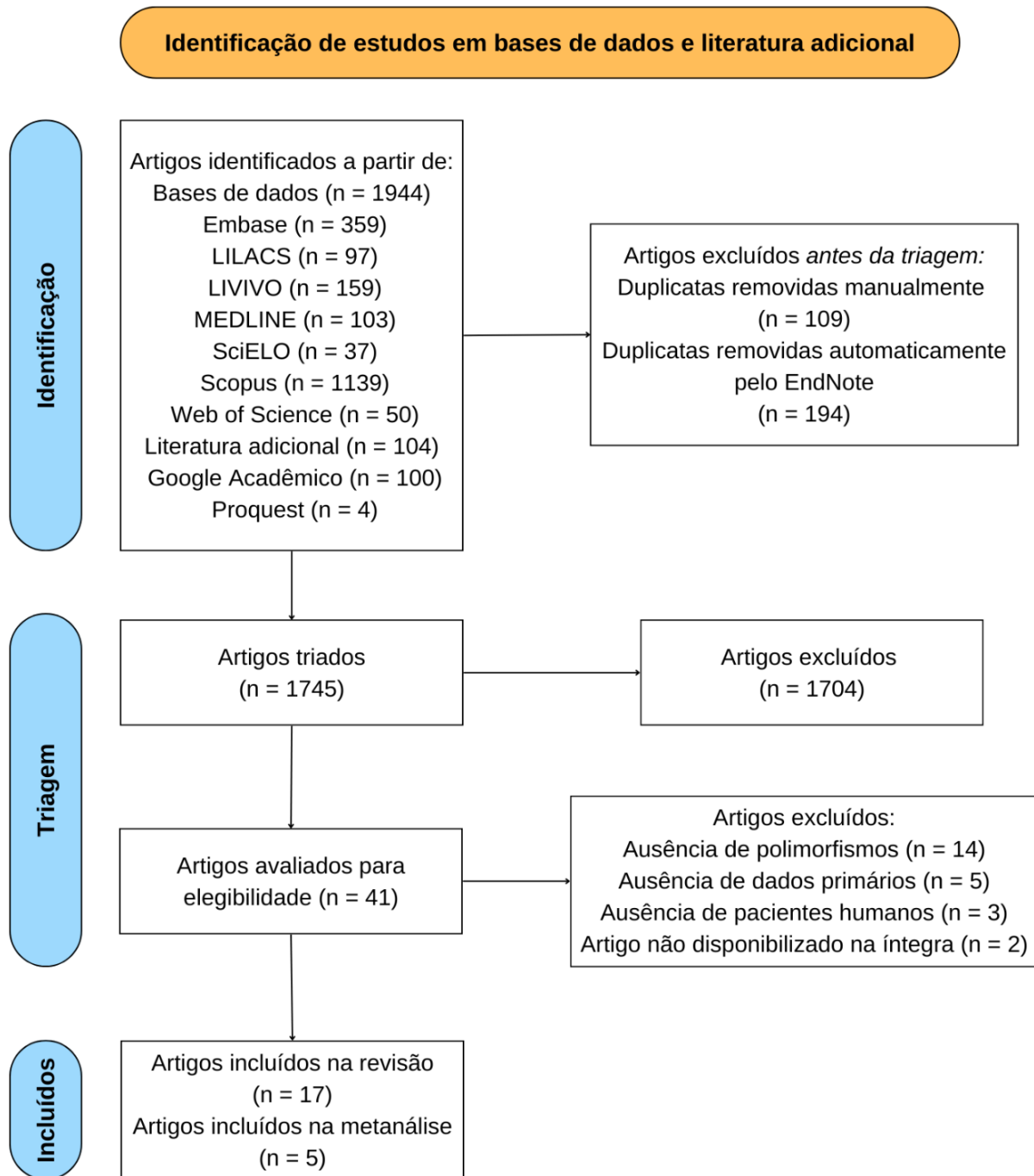
Figura 5 - Países com estudos publicados sobre a influência de polimorfismos genéticos no desenvolvimento de PH



Mapa mundial demonstrando a escassez de estudos sobre as bases genéticas do desenvolvimento da PH, mesmo com uma predisposição genética sendo parte fundamental no processo de suscetibilidade à doença. Em azul estão os países onde os estudos foram realizados. Entre parênteses está o número de pacientes diagnosticados com PH somando as amostras dos estudos de cada país.

Elaborado pelo autor, 2022, na plataforma MapChart (Disponível em [mapchart.net](https://www.mapchart.net/))

Figura 6 - Fluxograma do processo de seleção e triagem de artigos utilizando as diretrizes definidas no PRISMA



Foram coletados 1.944 artigos identificados a partir da coleta nas bases de dados científicas e mais 104 artigos em bases consideradas como “literatura adicional”, totalizando 2.048 artigos. Após a remoção de duplicatas de forma automaticamente no EndNote, mais a remoção de duplicatas de forma manual no Rayyan (<https://rayyan.ai>), restaram 1.745 artigos a serem triados através da análise de título e resumo, sendo 1.704 excluídos nesta etapa. Dos 41 artigos a serem analisados na íntegra, 14 não forneciam informações sobre polimorfismos genéticos, 5 utilizavam dados secundários, 3 não tinham pacientes humanos incluídos e 2 não foram possíveis de serem obtidos na íntegra, restando um total de 17 artigos incluídos na RS.

Elaborado pelo autor, 2022. Adaptado de: PAGE *et al.*, 2021.

Quadro 3 - Os 17 estudos selecionados, com país de origem e total de pacientes diagnosticados com PH, em ordem cronológica de publicação

Autor; ano	País	Tamanho amostral (PH)
Schaaf <i>et al.</i> ; 2001	Alemanha	45
Camarena <i>et al.</i> ; 2001	México	44
Hill <i>et al.</i> ; 2004	México	115
Kondoh <i>et al.</i> ; 2006	Japão	40
Aquino-Galvez <i>et al.</i> ; 2008	México	73
Zúñiga <i>et al.</i> ; 2010	México	98
Camarena <i>et al.</i> ; 2010	México	50
Falfan-Valencia <i>et al.</i> ; 2014	México	19
Wu <i>et al.</i> ; 2015	China	32
Yang <i>et al.</i> ; 2016	China	32
Ley <i>et al.</i> ; 2017	Estados Unidos	123
Furusawa <i>et al.</i> ; 2019	Estados Unidos	82
Santiago-Ruiz <i>et al.</i> ; 2019	México	104
Freitas <i>et al.</i> ; 2020	Portugal	40
Gandhi <i>et al.</i> ; 2021	México	72
Freitas <i>et al.</i> ; 2021	Portugal	40
Furusawa <i>et al.</i> ; 2022	Estados Unidos	226

Um total de 1.119 pacientes compuseram a amostra final, sendo 531 deles advindos de amostras mexicanas. Nenhum estudo foi realizado no hemisfério sul.  
Elaborado pelo autor, 2022.

### 3.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todos os 17 artigos tiveram seu risco de viés avaliado e obtiveram nota 4 ou maior na ferramenta de avaliação da qualidade metodológica do *JBI* e, portanto, foram incluídos na RS. Todos os artigos foram considerados “Não aplicável” para a questão 9.

As 10 questões estabelecidas pela ferramenta e utilizadas nesta análise estão disponíveis na seção 2.2.6. A avaliação completa de todos os artigos incluídos na RS pode ser encontrada no Quadro 4.

Quadro 4 - Análise do risco de viés dos estudos selecionados

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	NF
Schaaf <i>et al.</i> ; 2001	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não especificado	Não	Sim	Não aplicável	Sim	7
Camarena <i>et al.</i> ; 2001	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	7
Hill <i>et al.</i> ; 2004	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	7
Kondoh <i>et al.</i> ; 2006	Sim	Não especificado	Não	Sim	Não	Não especificado	Não	Sim	Não aplicável	Sim	4
Aquino-Galvez <i>et al.</i> ; 2008	Sim	Não especificado	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	6
Zúñiga <i>et al.</i> ; 2010	Sim	Não especificado	Não	Sim	Não	Não especificado	Não especificado	Sim	Não aplicável	Sim	4
Camarena <i>et al.</i> ; 2010	Sim	Não especificado	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	6
Falfan-Valencia <i>et al.</i> ; 2014	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não aplicável	Sim	5
Wu <i>et al.</i> ; 2015	Sim	Não especificado	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	6
Yang <i>et al.</i> ; 2016	Não	Não especificado	Não	Sim	Não especificado	Sim	Não	Sim	Não aplicável	Sim	4
Ley <i>et al.</i> ; 2017	Não especificado	Não especificado	Não especificado	Sim	Não especificado	Sim	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	5
Furusawa <i>et al.</i> ; 2019	Não especificado	Sim	Não especificado	Sim	Não especificado	Sim	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	6
Santiago-Ruiz <i>et al.</i> ; 2019	Não especificado	Sim	Não especificado	Sim	Não	Sim	Não especificado	Sim	Não aplicável	Sim	5
Freitas <i>et al.</i> ; 2020	Sim	Não especificado	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não aplicável	Sim	5
Gandhi <i>et al.</i> ; 2021	Não especificado	Não especificado	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não aplicável	Sim	4
Freitas <i>et al.</i> ; 2021	Não especificado	Não especificado	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não aplicável	Sim	4
Furusawa <i>et al.</i> ; 2022	Sim	Sim	Não especificado	Sim	Não especificado	Não especificado	Sim	Sim	Não aplicável	Sim	6

Tabela construída e analisada com a ferramenta para estudos do tipo caso/controle do *Joanna Briggs Institute* (MOOLA *et al.*, 2020). Todos os estudos obtiveram nota 4 ou maior, sendo aprovados e mantidos na RS. As 10 perguntas estão disponíveis na seção 2.2.6. NF = Nota final

Elaborada pelo autor, 2022

**Legenda da classificação:**

- Sim
- Não
- Não especificado
- Não aplicável

### 3.4 POLIMORFISMOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE PH

Ao longo dos 17 artigos incluídos na RS, foram estudados um total de 77 polimorfismos diferentes, nos quais 24 variantes foram associadas ao risco, listadas no Quadro 5 e outras cinco variantes foram associadas de forma protetiva, listadas no Quadro 6. A tabela qualitativa completa está disponível no [Apêndice B](#).

As variantes identificadas, tanto de risco quanto de proteção, foram divididas em três vias metabólicas gerais envolvidas na imunopatogênese da doença:

(i) Apresentação de antígeno, (ii) Inflamação e (iii) Arquitetura pulmonar.

Quadro 5 - Variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH

<i>Gene/Complexo</i>	<i>Polimorfismo/Locus</i>	<i>Alelo/Genótipo</i>	<i>Classificação de acordo com a via metabólica</i>
<i>ATP11A</i>	<i>(rs1278769)</i>	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar
<i>DSP</i>	<i>(rs2076295)</i>	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar
<i>FAM13A</i>	<i>(rs2609260)</i>	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar
<i>HLA</i>	<i>DQB1</i>	<i>05:01</i>	Apresentação de antígeno
<i>HLA</i>	<i>DRB1</i>	<i>04:05</i>	Apresentação de antígeno
<i>HLA</i>	<i>DRB1</i>	<i>04:07</i>	Apresentação de antígeno
<i>HLA</i>	<i>DRB1</i>	<i>11:01</i>	Apresentação de antígeno
<i>HLA</i>	<i>DRB1</i>	<i>13:01</i>	Apresentação de antígeno
<i>IL-2</i>	<i>-330 (rs2069762)</i>	<i>GT</i>	Inflamação
<i>IVD</i>	<i>(rs35700143)</i>	<i>NE</i>	Indeterminado
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	<i>(rs1049191)</i>	<i>CC</i>	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	<i>(rs1049195)</i>	<i>CC</i>	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	<i>(rs3210166)</i>	<i>CC</i>	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	<i>(rs1130374)</i>	<i>GG</i>	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	<i>(rs5029407)</i>	<i>CC</i>	Inflamação
<i>MMP1</i>	<i>(rs7125062)</i>	<i>T</i>	Arquitetura pulmonar
<i>MMP2</i>	<i>(rs11646643)</i>	<i>A</i>	Arquitetura pulmonar
<i>MUC5B</i>	<i>(rs35705950)</i>	<i>T</i>	Arquitetura pulmonar
<i>MUC5B</i>	<i>(rs35705950)</i>	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar

<i>PSMB8</i>	(rs2071543)	“K”	Apresentação de antígeno
<i>STFPB</i>	(rs7316)	G	Arquitetura pulmonar
<i>TAP1</i>	(637)	Glicina	Apresentação de antígeno
<i>TERC</i>	(rs2293607)	NE	Arquitetura pulmonar
<i>TNF-α</i>	-238 (rs361525)	GG	Inflamação

NE = Não especificado  
Elaborado pelo autor, 2022

Quadro 6 - Variantes protetivas para o desenvolvimento de PH

Gene/ Complexo	Polimorfismos/ Locus	Alelo/ Genótipo	Classificação de acordo com a via metabólica
<i>HLA</i>	<i>DQB1</i>	04:02	Apresentação de antígeno
<i>SFTPB</i>	(rs1130866)	T	Arquitetura pulmonar
<i>SFTPD</i>	(rs721917)	C	Arquitetura pulmonar
<i>TIMP-3</i>	-915	G	Arquitetura pulmonar
<i>TIMP-3</i>	-1296	C	Arquitetura pulmonar

Nenhuma variante associada ao processo de resposta inflamatória foi identificada.  
Elaborado pelo autor, 2022.

### 3.5 METANÁLISES

Para verificar se as associações encontradas nos artigos originais se mantêm quando comparadas com as mesmas variantes ao longo de outros estudos, quatro metanálises foram realizadas (onde os dados eram suficientes e equivalentes):

1. Variantes da região promotora de *TNF-α*, utilizando os alelos funcionais;
2. Variantes de *IL-10*, utilizando os alelos funcionais;
3. Variantes de *IL-10 + IL-6 + IL-2*, utilizando os alelos funcionais;
4. Metanálise de efeito pró-inflamatório de todas as variantes de *TNF-α* e interleucinas, utilizando os alelos funcionais.

#### 3.5.1 Variantes da região promotora de *TNF-α*

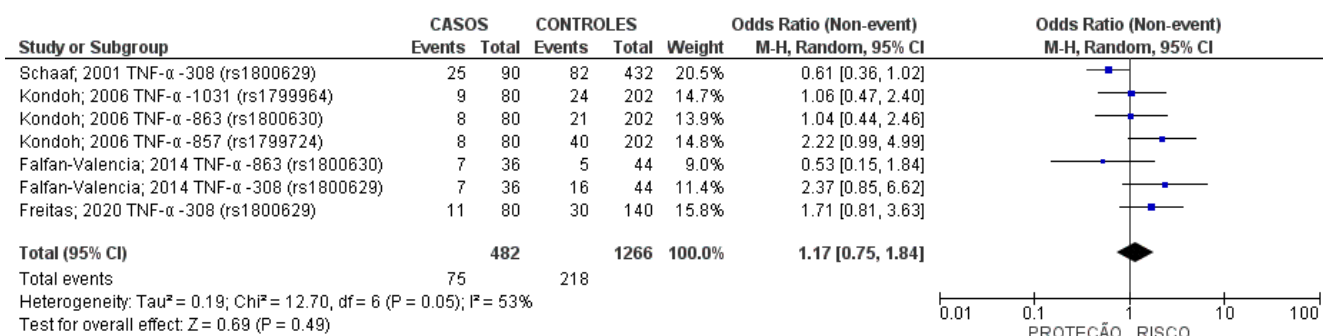
Para a metanálise das variantes presentes da região promotora de *TNF-α*, foram utilizados como eventos os alelos funcionais de cada polimorfismo, ou seja, os alelos que aumentam a produção da proteína (ELAHI *et al.*, 2009; HIGUCHI *et al.*, 2008). O alelo utilizado para cada polimorfismo de *TNF-α* está descrito abaixo:



- -1031 (*rs1799964*) C;
- -863 (*rs1800630*) A;
- -857 (*rs1799724*) T;
- -308 (*rs1800629*) A .

Foram avaliados um total de 241 pacientes diagnosticados com PH em quatro estudos do tipo caso/controle de quatro países: Alemanha, Japão, México e Portugal, com alta heterogeneidade entre eles ( $i^2 = 53\%$ ) e efeito acumulado não significativo (OR = 1.17;  $p = 0.49$ ), como demonstrado na Figura 7.

Figura 7 - Metanálise das variantes da região promotora de *TNF- $\alpha$*



Nessa imagem, “Casos” refere-se aos indivíduos diagnosticados com PH, “Controles” aos indivíduos sem o diagnóstico de PH, “Events” refere-se ao número absoluto do alelo funcional do polimorfismo e “Total” refere-se ao número total de alelos. São apresentados o *Odds Ratio* (OR) e os intervalos de confiança (CI) para cada artigo dentro do modelo randômico. A repetição do artigo na primeira coluna é devido à presença de mais de um polimorfismo no mesmo estudo.

Elaborado pelo autor, 2022

### 3.5.2 Variantes de *IL-10*

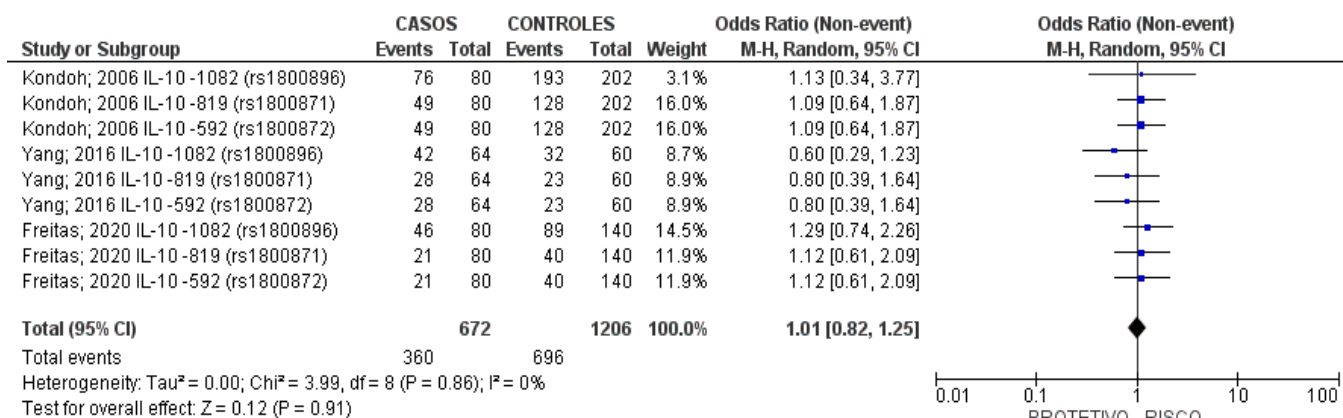
Visto que a *IL-10* é uma interleucina anti-inflamatória, foram utilizados como eventos os alelos funcionais pró-inflamatórios de cada polimorfismo, ou seja, os alelos que diminuem a produção de *IL-10* (LESIAK *et al.*, 2014; MIYAZOE *et al.*, 2002). Dessa forma, os alelos utilizados para cada polimorfismo de *IL-10* foram:

- -1082 (*rs1800896*) A;
- -819 (*rs1800871*) T;
- -592 (*rs1800872*) A.

Para a metanálise das variantes presentes da região promotora de *IL-10*, foram avaliados um total de 336 pacientes diagnosticados com PH em três estudos

do tipo caso/controle de China, Japão e Portugal, com baixa heterogeneidade entre eles ( $i^2 = 0\%$ ) e efeito acumulado não significativo (OR = 1.01;  $p = 0.91$ ). A metanálise e o *forest plot* das variantes de *IL-10* estão disponíveis na Figura 8.

Figura 8 - Metanálise das variantes da região promotora de *IL-10*



Elaborado pelo autor, 2022

Nessa imagem, “Casos” refere-se aos indivíduos diagnosticados com PH, “Controles” aos indivíduos sem o diagnóstico de PH, “Events” refere-se ao número absoluto do alelo funcional pró-inflamatório do polimorfismo e “Total” refere-se ao número total de alelos. São apresentados o *Odds Ratio* (OR) e os intervalos de confiança (CI) para cada artigo dentro do modelo randômico. A repetição do artigo na primeira coluna é devido à presença de mais de um polimorfismo no mesmo estudo.

### 3.5.3 Variantes de *IL-10* + *IL-6* + *IL-2*

Para todos os polimorfismos, foram utilizados como eventos a quantidade de vezes que o alelo funcional esteve presente na amostra do estudo. O alelo funcional para *IL-10* é aquele que diminui a produção da proteína, visto que a *IL-10* é uma interleucina anti-inflamatória. Para *IL-6* e *IL-2* utilizamos os alelos que aumentam os níveis da proteína, por serem interleucinas pró-inflamatórias (KITAMURA *et al.*, 2002; FISHMAN *et al.*, 1998; MARTINS *et al.*, 2020). O polimorfismo -634 de *IL-6* por vezes pode ser encontrado na literatura como o polimorfismo -572, mantendo seu refseq (*rs1800796*).

Foram utilizados como alelo funcional para *IL-10*:

- -1082 (*rs1800896*) A;
- -819 (*rs1800871*) T;
- -592 (*rs1800872*) A.

Para *IL-6*:

- -634 (*rs1800796*) G;

- -174 (rs1800795) G.

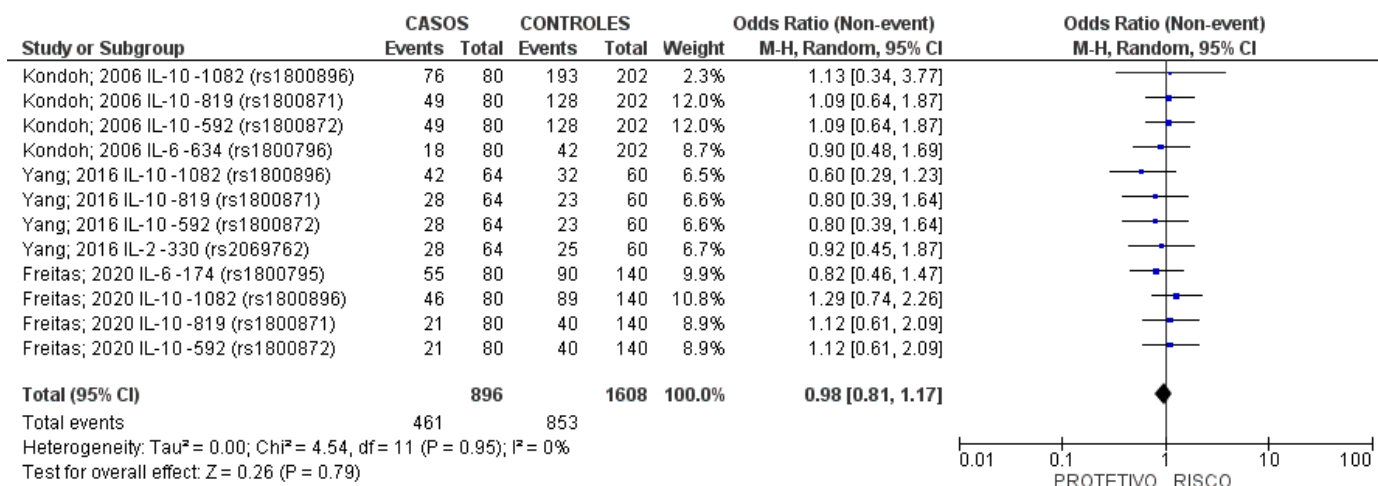
E para IL-2:

- -330 (rs2069762) G.

Para a metanálise do efeito somado das interleucinas, foram avaliados um total de 448 pacientes diagnosticados com PH em três estudos do tipo caso/controle de China, Japão e Portugal, com baixa heterogeneidade entre eles ( $i^2 = 0\%$ ), resultando em um efeito acumulado curiosamente protetivo, mas não significativo (OR = 0.98;  $p = 0.79$ ).

Os valores e o *forest plot* para a metanálise utilizando todos os polimorfismos de interleucinas podem ser encontrados na Figura 9.

Figura 9 - Metanálise das variantes de regiões promotoras das interleucinas



Nessa imagem, “Casos” refere-se aos indivíduos diagnosticados com PH, “Controles” aos indivíduos sem o diagnóstico de PH, “Events” refere-se ao número absoluto do alelo funcional pró-inflamatório do polimorfismo e “Total” refere-se ao número total de alelos. São apresentados o *Odds Ratio* (OR) e os intervalos de confiança (CI) para cada artigo dentro do modelo randômico. A repetição do artigo na primeira coluna é devido à presença de mais de um polimorfismo no mesmo estudo.

Elaborado pelo autor, 2022

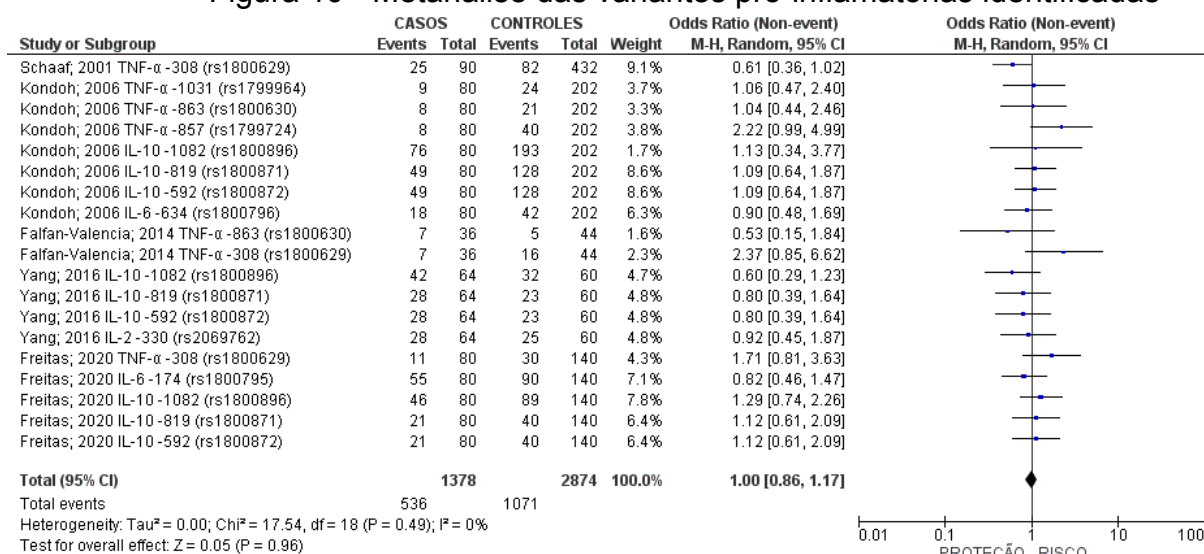
### 3.5.4 Metanálise geral

Todos os polimorfismos capazes de serem incluídos nas metanálises realizadas (dados suficientes e equivalentes) estão relacionados com o processo de inflamação. Portanto, foi realizada uma metanálise que englobou todas as variantes envolvidas nesse processo, utilizando como eventos sempre os alelos funcionais pró-inflamatórios, ou seja, aqueles que aumentam os efeitos de proteínas

pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ ., IL-6 e IL-2) e que diminuam os efeitos de proteínas anti-inflamatórias (IL-10), como descritos nas seções acima. A metanálise e o *forest plot* resultantes podem ser encontrados na Figura 10.

Foram avaliados um total de 689 pacientes diagnosticados com PH em seis estudos do tipo caso/controle realizados em cinco países: Alemanha, China, Japão, México e Portugal. Os estudos apresentaram baixa heterogeneidade entre eles ( $i^2 = 0\%$ ), resultando em um efeito acumulado não significativo (OR = 1.03;  $p = 0.96$ ).

Figura 10 - Metanálise das variantes pró-inflamatórias identificadas



Nessa imagem, “Casos” refere-se aos indivíduos diagnosticados com PH, “Controles” aos indivíduos sem o diagnóstico de PH, “Events” refere-se ao número absoluto do alelo funcional pró-inflamatório do polimorfismo e “Total” refere-se ao número total de alelos. São apresentados o *Odds Ratio* (OR) e os intervalos de confiança (CI) para cada artigo dentro do modelo randômico. A repetição do artigo na primeira coluna é devido à presença de mais de um polimorfismo no mesmo estudo.

Elaborado pelo autor, 2022

### 3.5.5 GRADE

A avaliação da qualidade das evidências fornecidas pelas metanálises foi realizada pelo sistema *GRADE*. O objetivo dessa análise é aferir quão relevantes são os dados obtidos e gerados, de modo a guiar a formulação de futuras diretrizes de diagnóstico/tratamento. A tabela de sumário das 5 metanálises realizadas e analisadas através do sistema *GRADE* de graduação da evidência está disponibilizada na Figura 11.

Figura 11 - Sumário de resultados da análise *GRADE*

Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)
							Com [comparação]	Com [intervenção]	
<b>Há influência de polimorfismos da região promotora de TNF-alfa na suscetibilidade à pneumonite de hipersensibilidade?</b>									
241 casos 633 controles (4 estudos observacionais)	grave	grave	não grave	grave	viés de publicação altamente suspeito	⊕○○○ Muito baixa	241 casos 633 controles		<b>OR 1.17</b> (0.75 para 1.84)
<b>Há influência de polimorfismos de IL-10 na suscetibilidade à pneumonite de hipersensibilidade?</b>									
336 casos 603 controles (3 estudos observacionais)	não grave	não grave	não grave	grave	viés de publicação altamente suspeito	⊕○○○ Muito baixa	336 casos 603 controles		<b>OR 1.01</b> (0.82 para 1.25)
<b>Há influência de polimorfismos de interleucinas pró-inflamatórias na suscetibilidade à pneumonite de hipersensibilidade?</b>									
448 casos 804 controles (3 estudos observacionais)	não grave	não grave	não grave	grave	viés de publicação altamente suspeito	⊕○○○ Muito baixa	448 casos 804 controles		<b>OR 0.98</b> (0.81 para 1.17)
<b>Há influência de polimorfismos pró-inflamatórios na suscetibilidade à pneumonite de hipersensibilidade?</b>									
689 casos 1437 controles (5 estudos observacionais)	não grave	não grave	não grave	grave	viés de publicação altamente suspeito	⊕○○○ Muito baixa	689 casos 1437 controles		<b>OR 1.00</b> (0.86 para 1.17)

No geral, todas as metanálises foram realizadas com quantidade baixa de artigos, utilizando coortes relativamente pequenas e com estudos de baixa heterogeneidade entre si, resultado da escassez de literatura científica relativa às influências genéticas no desenvolvimento de PH. Nenhuma metanálise realizada demonstrou associação significativa ou tendência a um valor significativo

OR: Odds Ratio. CI: Confidence Interval.

Elaborada pelo autor, 2022. Em GRADEpro, McMaster University and Evidence Prime, 2022. Disponível em: [gradepr.org](http://gradepr.org).

## 4 DISCUSSÃO

Nesta seção serão discutidos todos os resultados obtidos ao longo do trabalho e comparados com a literatura do tema. Serão abordados os resultados quantitativos e qualitativos, finalizando com o que ainda é necessário ser estudado sobre a doença.

### 4.1 A LITERATURA CIENTÍFICA DA PH

Apesar de ser uma doença de teórica distribuição mundial, considerando a universalidade dos antígenos provocadores, a literatura científica sobre o processo imune e as características genéticas da PH permanece recente e escassa.

A maioria dos estudos dentro dessa temática foram realizados apenas nos últimos dez anos, em coortes pequenas e em poucos tipos de população. Existem artigos sobre a genética da PH realizados em amostras de apenas 6 países. No “sul global” sequer temos estudos sobre a genética da PH, tampouco dados sobre a prevalência da doença. Ainda não foram publicados trabalhos usando a tecnologia *GWAS* ou de sequenciamento de exoma em busca de *SNP* associados com o desenvolvimento de PH.

Quanto ao viés de publicação dos artigos incluídos neste trabalho, apesar da maioria dos polimorfismos presentes na literatura não estarem significativamente associados ao desenvolvimento de PH, apenas três dos 17 artigos foram publicados sem nenhum resultado significativo presente, levantando o questionamento de quantos outros estudos foram realizados e, por não obterem resultados significativos, não foram levados a um estágio de publicação.

Um problema crônico para a coleta de dados qualitativa deste trabalho foi a dificuldade dos autores originais em classificar a doença. De acordo com a forma de classificação antiga, a PH pode ser dividida nos subtipos “aguda”, “subaguda” e “crônica” (RICHERSON *et al.*, 1989), porém essa classificação leva em consideração apenas o tempo de duração dos sintomas. A nova proposta de classificação da doença em não fibrótica e fibrótica (RAGHU *et al.*, 2020; VASAKOVA *et al.*, 2017) parece tanto facilitar quanto aumentar a importância de dividir a PH em subtipos, visto que leva em consideração a gravidade da doença, sendo mais relevante para o prognóstico.

Outro problema é a dificuldade em determinar quais são os antígenos provocadores da doença nos pacientes que compõem a amostra. Apesar de ainda não haver na literatura uma relação entre o tipo de antígeno causador e o diagnóstico/prognóstico da PH, a fuga da exposição ao antígeno compõe o tratamento primário contra a doença. Se o antígeno não for identificado, aumentam as chances do paciente permanecer exposto e desenvolver um quadro fibrótico de PH.

Quando de fato o antígeno é identificado, surge um viés diferente na literatura, visto que a grande maioria das publicações é realizada em pacientes expostos a antígenos aviários. Se de fato existe uma relação entre o tipo de antígeno e o diagnóstico/prognóstico da doença, o que encontramos na literatura são informações genéticas de um subtipo de PH causada quase que exclusivamente por um único tipo de antígeno. Em contrapartida, considerando o que sabemos sobre a imunopatogênese da doença, o antígeno provocador parece atuar mais como um fator quantitativo do que qualitativo.

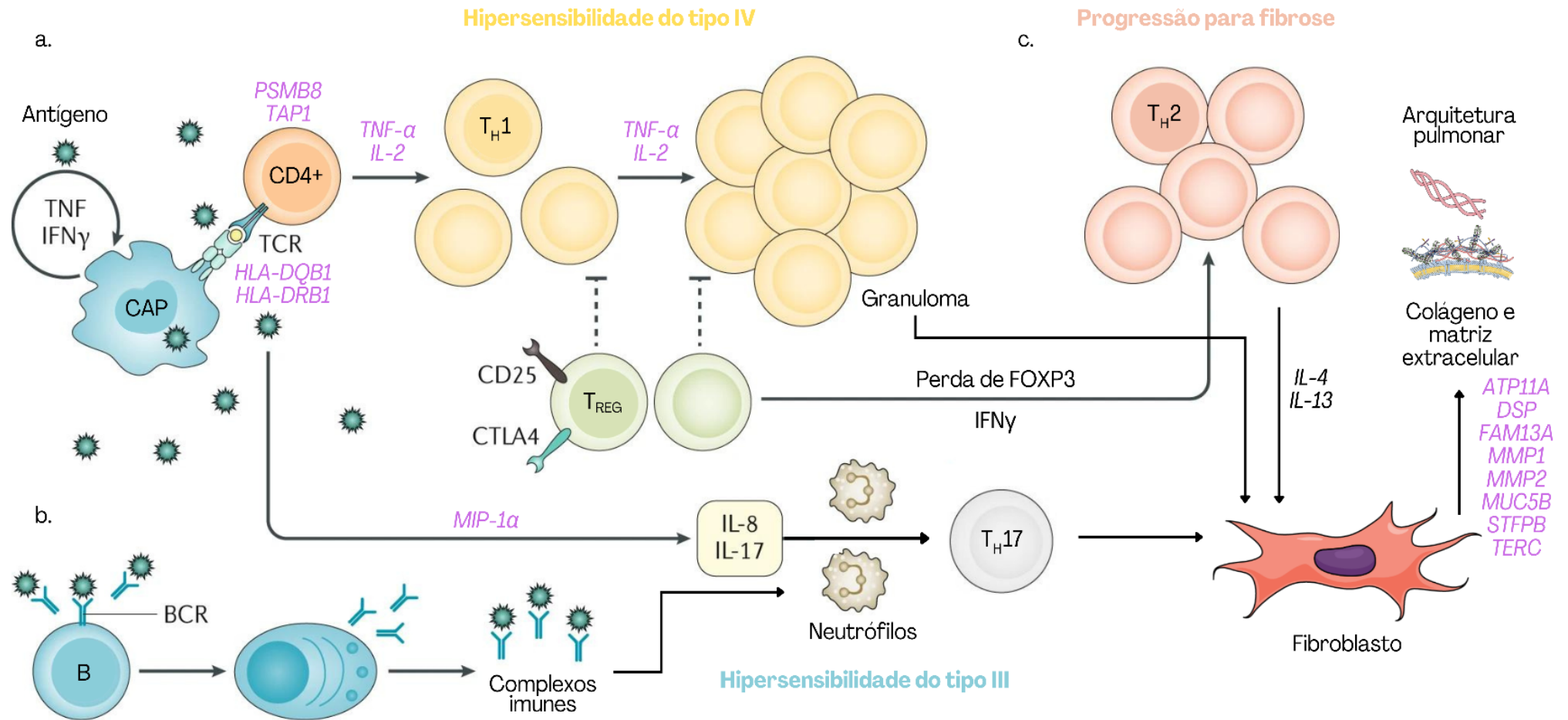
#### 4.2 POLIMORFISMOS ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE PH

Ainda não existem fatores genéticos consistentemente associados com o desenvolvimento da doença. Entretanto, talvez seja possível apontar o *MHC* como o “locus primário” da variabilidade associada ao desenvolvimento de PH, uma vez que diversos polimorfismos em genes localizados nessa região estiveram associados ao desenvolvimento da doença, como *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *PSMB8*, *TAP1* e *TNF- $\alpha$* .

Contudo, é necessário considerar que o *MHC* foi o alvo primário de estudos em PH precisamente porque a justificativa biológica do desenvolvimento da doença recai sobre o sistema imune e o processo de apresentação de antígeno e, até o momento, poucas outras vias foram exploradas. Novos estudos intrinsecamente relacionados ao processo de inflamação, alteração da arquitetura pulmonar e desenvolvimento de fibrose podem vir a mudar esse cenário.

A Figura 12 apresenta o panorama imunológico geral da doença, com todas as variantes associadas ao risco de desenvolvimento de PH e em qual das três “etapas” principais do processo onde elas se encontram.

Figura 12 - Todas as variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH já descritas na literatura



Um total de 16 genes foram identificados associados ao risco de desenvolvimento de PH. Apenas o gene *IVD* não foi incluído na imagem por ainda não ter função clara e definida. Os outros 15 estão divididos entre três vias principais: (i) Apresentação de antígeno, (ii) Inflamação e (iii) Arquitetura pulmonar. Todos os genes significativamente associados estão dispostos na cor roxa. Elaborada pelo autor, 2022. Adaptado de: COSTABEL *et al.*, 2020; BARNES *et al.*, 2021



São 16 genes diferentes significativamente associados ao desenvolvimento de PH. Os genes e suas variantes foram organizados ao longo de três vias metabólicas principais que compõem a imunopatogênese da doença. Entretanto, a classificação das variante em alguma das três vias não implica que sua atividade esteja limitada a essa única etapa, uma vez que diversos genes desempenham uma gama variada e complexa de funções biológicas e que as diversas etapas da imunopatogênese da PH reverberam em outros momentos do processo imune da doença.

#### 4.2.1 Apresentação de antígeno

Considerando que a imunogênese da PH é iniciada através da exposição a antígenos, é coerente atribuir que moléculas envolvidas nos processos de apresentação de antígeno possam influenciar no desenvolvimento da doença.

Foram identificadas sete variantes associadas ao risco de desenvolvimento de PH envolvidas diretamente na amplificação dos resultados do processo de apresentação de antígeno, como disponível no Quadro 7.

Quadro 7 - Variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH envolvidas na via de apresentação de antígeno

<i>Gene/Complexo</i>	<i>Polimorfismo/Locus</i>	<i>Alelo/Genótipo</i>	<i>Classificação de acordo com a via metabólica</i>
<i>HLA</i>	<i>DQB1</i>	<i>05:01</i>	Apresentação de antígeno
<i>HLA</i>	<i>DRB1</i>	<i>04:05</i>	Apresentação de antígeno
<i>HLA</i>	<i>DRB1</i>	<i>04:07</i>	Apresentação de antígeno
<i>HLA</i>	<i>DRB1</i>	<i>11:01</i>	Apresentação de antígeno
<i>HLA</i>	<i>DRB1</i>	<i>13:01</i>	Apresentação de antígeno
<i>PSMB8</i>	<i>(rs2071543)</i>	<i>"K"</i>	Apresentação de antígeno
<i>TAP1</i>	<i>637</i>	<i>Glicina</i>	Apresentação de antígeno

Elaborado pelo autor, 2022

Todas as variantes envolvidas no processo de apresentação de antígeno e significativamente associadas ao desenvolvimento de PH encontram-se na região do *MHC*. Dentre as sete variantes identificadas, cinco estão relacionadas com a apresentação de antígenos por moléculas de classe II do *MHC*, aquelas codificadas

pelos genes *HLA-DRB1* e *HLA-DQB1* (KLEIN; SATO, 2000). As outras duas variantes estão presentes nos genes *TAP1* (AQUINO-GALVEZ *et al.*, 2008) e *PSMB8* (CAMARENA *et al.*, 2010), envolvidos no processo de apresentação de antígenos através das moléculas de classe I do *MHC*.

#### 4.2.1.1 Apresentação de antígeno por moléculas de classe II do *MHC*

Apesar dos mecanismos causadores ainda precisarem ser melhor elucidados (FREITAS *et al.*, 2021), a hipótese biológica entre a presença dessas variantes e a associação com o risco de desenvolvimento de PH seria de que esses alelos específicos de *HLA* causam uma ativação descontrolada de células *T CD4+* por meio de uma maior expressão das moléculas apresentadoras de antígeno (ALCINA *et al.*, 2012) ou do aumento da afinidade entre os peptídeos dos antígenos e dos receptores dos linfócitos *T* com as moléculas de *HLA*, como ocorre em estudos de artrite reumatoide (GIRARD *et al.*, 2004).

Além da associação das variantes presentes no Quadro 7, os alelos de *HLA-DRB1* e *HLA-DQB1*, quando em haplótipo, foram classificados como fatores de risco ao desenvolvimento da doença em 2 estudos diferentes:

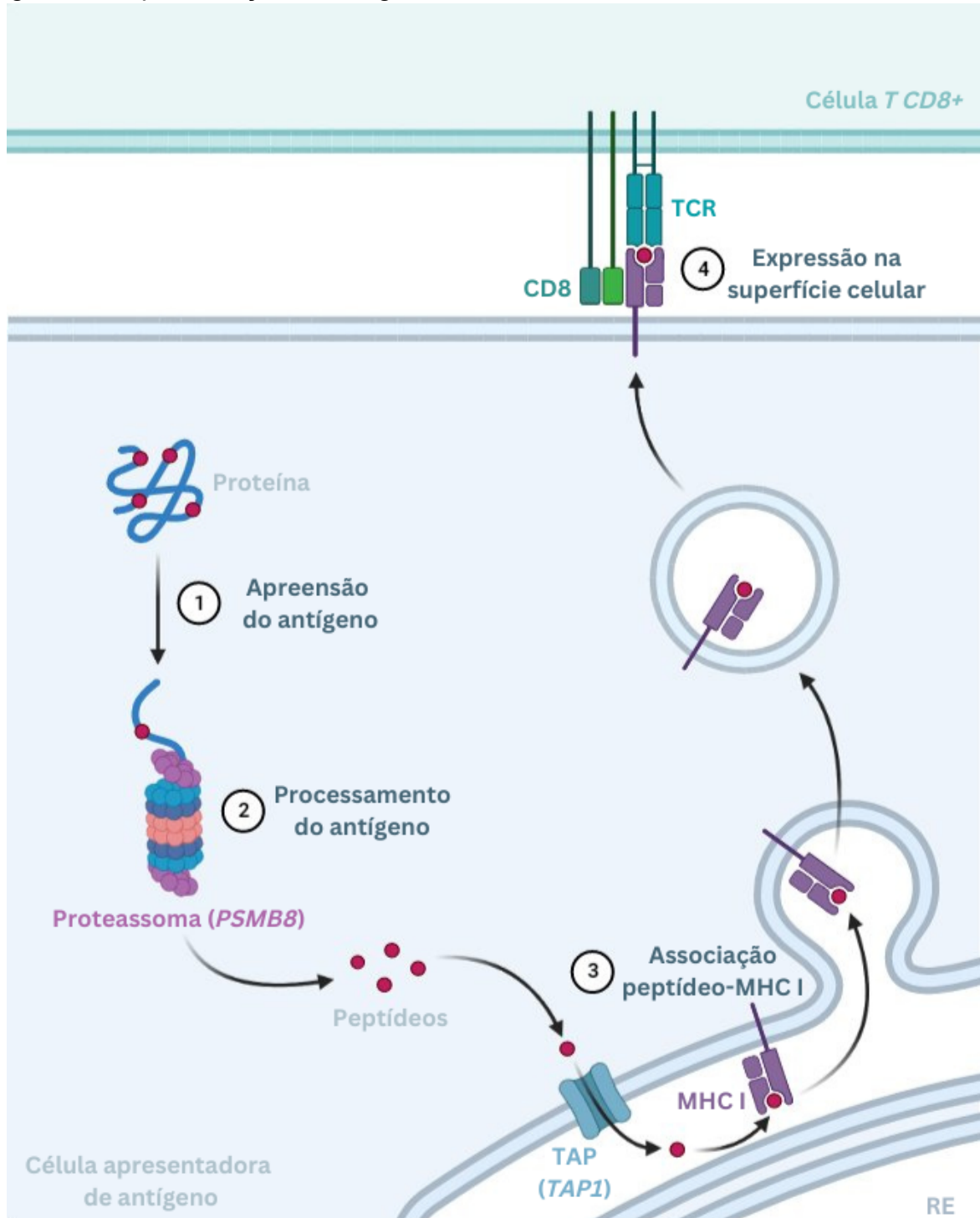
1. 13:05-03:01, 13:05-03:02 e 07:01-03:02 (CAMARENA *et al.*, 2001);
2. 04:05-03:02 (FALFÁN-VALENCIA *et al.*, 2014);

#### 4.2.1.2 Apresentação de antígeno por moléculas de classe I do *MHC*

Para que ocorra o processo de apresentação de antígeno para as células *T CD8+*, presentes no processo de hipersensibilidade do IV, os antígenos inalados e capturados são clivados em peptídeos menores pelo proteassoma, em parte codificado pelo gene *PSMB8*, e posteriormente transportados para o retículo endoplasmático através de um transportador associado ao processamento de antígenos - *TAP* (*Transporter associated with antigen processing*), composto por proteínas codificadas a partir do gene *TAP1*. Dentro do retículo, os peptídeos clivados pelo proteassoma se unem às moléculas de classe I do *MHC* (ROCHE; CRESWELL, 2018), como demonstrado na Figura 13.

As mudanças funcionais no proteassoma e complexo *TAP* causadas pelas alterações em *PSMB8* e *TAP1* ainda são desconhecidas (AQUINO-GALVEZ *et al.*, 2008; CAMARENA *et al.*, 2010).

Figura 13 - Apresentação de antígeno através de moléculas de classe I do *MHC*



Os genes *PSMB8* e *TAP1* possuem funções fundamentais na apresentação de antígeno por moléculas de classe I do *MHC*, seja durante o processamento das proteínas em peptídeos ou no transporte de peptídeos para dentro do retículo endoplasmático.  
Elaborada pelo autor, 2022. Adaptado de "MHC Class I and II Pathways", por BioRender.com (2022)

## 4.2.2 Inflamação

O processo de inflamação é caracterizado pela ativação de células imunes para proteger o organismo contra bactérias, vírus e outros antígenos através da eliminação do patógeno e reparação do tecido afetado, sendo fundamental para a sobrevivência (NETEA *et al.*, 2017). Contudo, a amplificação desmedida dessa resposta imune, bem como a não resolução do processo de inflamação aguda, pode transformar-se em uma condição de inflamação crônica, que por sua vez pode evoluir para a fibrose pulmonar, o quadro mais grave de PH (KOTAS *et al.*, 2015).

Todo o processo inflamatório é regulado pela secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias, como as interleucinas (*IL*), interferons (*IFN*), fatores de necrose tumoral (*TNF*) e quimiocinas (*MIP*) (KANY *et al.*, 2019). Dessa forma, alterações genéticas que predisõem a uma inflamação exagerada ou persistente são alvos de pesquisas sobre a suscetibilidade à PH.

Nesta RS foram identificadas sete variantes associadas ao risco de desenvolvimento de PH envolvidas diretamente com o aumento da resposta inflamatória, como disponível no Quadro 8. As variantes estão distribuídas ao longo de três genes diferentes, todos codificadores de citocinas pró-inflamatórias: *IL-2*, *MIP-1 $\alpha$*  e *TNF- $\alpha$* .

Quadro 8 - Variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH envolvidas no processo de amplificação do processo inflamatório

Gene/ Complexo	Polimorfismo/ Locus	Alelo/ Genótipo	Classificação de acordo com a via metabólica
<i>IL-2</i>	-330 ( <i>rs2069762</i> )	GT	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	( <i>rs1049191</i> )	CC	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	( <i>rs1049195</i> )	CC	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	( <i>rs3210166</i> )	CC	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	( <i>rs1130374</i> )	GG	Inflamação
<i>MIP-1<math>\alpha</math></i>	( <i>rs5029407</i> )	CC	Inflamação
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	-238 ( <i>rs361525</i> )	GG	Inflamação

Níveis elevados ou manutenção do duradoura do processo inflamatório pode resultar em fibrose pulmonar, o quadro mais grave de PH.

Elaborado pelo autor, 2022

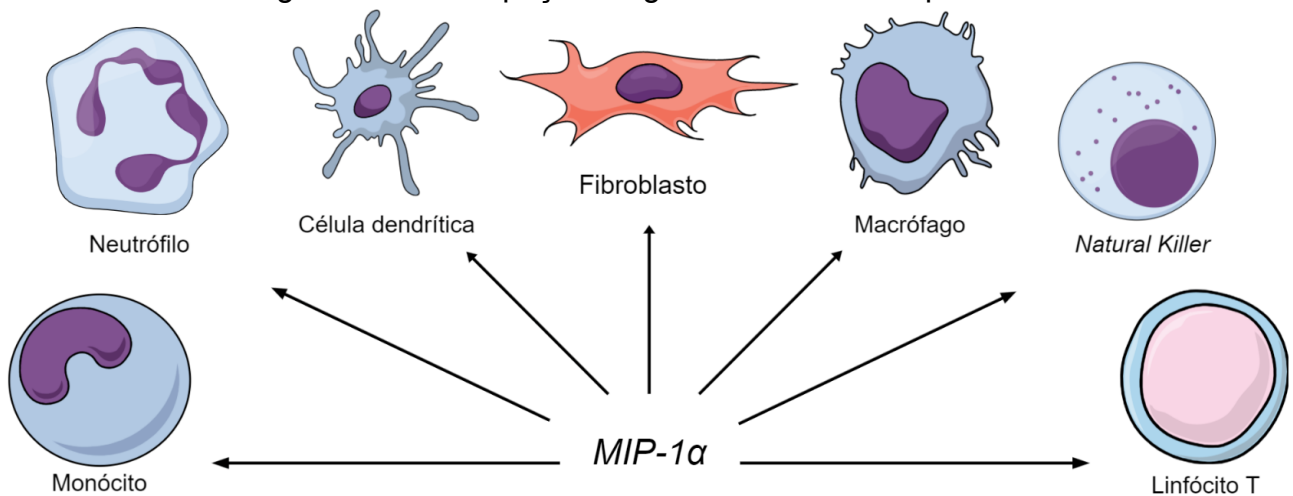
#### 4.2.2.1 Interleucinas

Devido ao seu reconhecido papel inflamatório, as interleucinas foram alvo de diversos estudos (MATESANZ *et al.*, 2004; ZHANG; JIANXIONG, 2009). Contudo, apenas uma variante em um único gene foi significativamente associada ao risco de desenvolvimento de PH: o genótipo *GT* do polimorfismo *-330 (rs2069762)*, localizado na região promotora do gene *IL-2*, esteve significativamente mais presente em pacientes diagnosticados com PH do que em indivíduos controles (YANG *et al.*, 2016). Entretanto, como a amostra do trabalho era pequena, não estava em equilíbrio de Hardy-Weinberg e a associação foi apenas no heterozigoto, esse resultado não é completamente confiável.

#### 4.2.2.2 Quimiocinas

O gene *MIP-1 $\alpha$* , também conhecido como *CCL3*, codifica uma quimiocina que induz a quimiotaxia de neutrófilos, macrófagos, linfócitos T, fibroblastos e outros tipos celulares (SINDHU *et al.*, 2020; WRIGHT *et al.*, 2021), como disponível na Figura 14. Foram identificadas cinco variantes no gene *MIP-1 $\alpha$*  (Quadro 8) associadas ao risco de desenvolvimento da doença, aumentando os níveis de *MIP-1 $\alpha$*  e estimulando uma resposta inflamatória exacerbada através do recrutamento excessivo de células do sistema imune (WU *et al.*, 2015).

Figura 14 - Participação do gene *MIP-1 $\alpha$*  na resposta imune



Elaborado pelo autor, 2022. Adaptado de SINDHU *et al.*, 2020; WRIGHT *et al.*, 2021

#### 4.2.2.3 Fator de necrose tumoral

O gene *TNF- $\alpha$*  foi explorado em estudos de PH com resultados contraditórios (SELMAN *et al.*, 2012), como demonstrado nas metanálises. Apesar de diversos estudos terem buscado associar os polimorfismos da região promotora de *TNF- $\alpha$*  com o desenvolvimento da doença, apenas um obteve sucesso. O genótipo GG do polimorfismo -238 (*rs361525*) da região promotora de *TNF- $\alpha$*  foi significativamente mais presente em pacientes diagnosticados com PH do que em indivíduos livres da doença, sendo uma associação de poder estatístico muito pequeno, considerando o baixo valor amostral de apenas 18 pacientes no grupo caso (FALFÁN-VALENCIA *et al.*, 2014).

Entretanto, uma série de estudos funcionais realizados em outras *ILD* já demonstraram que o genótipo GG neste *locus* é responsável por uma produção maior da citocina pró-inflamatória *TNF- $\alpha$*  (SHARMA *et al.*, 2007), justificando a escolha de *TNF- $\alpha$*  como gene alvo de estudos com *ILD* e, possivelmente, como alvo de estudos futuros em relação ao desenvolvimento de PH.

#### 4.2.3 Arquitetura pulmonar

Em estágios fibróticos, a PH é caracterizada pelo progressivo remodelamento do interstício alveolar causado, principalmente, pela deposição excessiva de matriz extracelular, resultando na cicatrização e enrijecimento das vias aéreas (GARCÍA-DE-ALBA *et al.*, 2010).

Tanto as metaloproteinases da matriz (MMP), como *MUC5B* e os surfactantes pulmonares possuem um papel importante na arquitetura e remodelamento pulmonar (SANTIAGO-RUIZ *et al.*, 2019), sendo *MUC5B* também fundamental na defesa do hospedeiro, através da retenção de antígenos e modulação imune (FURUSAWA *et al.*, 2022).

Ao longo de toda a RS foram identificados um total de oito polimorfismos associados ao risco de desenvolvimento de PH, cada um em um gene diferente estudado. Todos esses polimorfismos estão relacionados de alguma forma com o processo de alteração das vias aéreas terminais e disponíveis no Quadro 9.

Quadro 9 - Variantes associadas com o risco de desenvolvimento de PH e envolvidas no processo de alteração da arquitetura pulmonar

<i>Gene/Complexo</i>	<i>Polimorfismo/Locus</i>	<i>Alelo/Genótipo</i>	<i>Classificação de acordo com a via metabólica</i>
<i>ATP11A</i>	( <i>rs1278769</i> )	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar
<i>DSP</i>	( <i>rs2076295</i> )	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar
<i>FAM13A</i>	( <i>rs2609260</i> )	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar
<i>MMP1</i>	( <i>rs7125062</i> )	<i>T</i>	Arquitetura pulmonar
<i>MMP2</i>	( <i>rs11646643</i> )	<i>A</i>	Arquitetura pulmonar
<i>MUC5B</i>	( <i>rs35705950</i> )	<i>T</i>	Arquitetura pulmonar
<i>MUC5B</i>	( <i>rs35705950</i> )	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar
<i>STFPB</i>	( <i>rs7316</i> )	<i>G</i>	Arquitetura pulmonar
<i>TERC</i>	( <i>rs2293607</i> )	<i>NE</i>	Arquitetura pulmonar

NE = Não especificado  
Elaborado pelo autor, 2022

#### 4.2.3.1 Mucinas

Apesar de a PH ser uma doença de patogênese predominantemente restritiva e não obstrutiva (OLIVEIRA *et al.*, 2014), o muco pulmonar possui papel relevante na suscetibilidade, considerando suas funções de barreira física e de participação na homeostase do sistema imune por meio da interação entre as mucinas, as principais componentes macromoleculares do muco, e seus receptores específicos (RILEY; THORNTON, 2018; DENNENY *et al.*, 2020).

Dentre os artigos incluídos nesta RS, a única variante associada a alterações na arquitetura pulmonar presente em mais de um estudo foi o polimorfismo *rs35705950* do gene *MUC5B*. O alelo *T* neste locus é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de PH por aumentar os níveis de produção da mucina codificada por este gene (LEY *et al.*, 2017; FURUSAWA *et al.*, 2022).

A contribuição de *MUC5B* para a patogênese da doença não é clara. Uma hipótese é de que durante o processo de regeneração do epitélio broncoalveolar (após o processo de inflamação do tecido) ocorra uma produção excessiva de *MUC5B*, por ser o principal componente do muco pulmonar. O excesso de *MUC5B* prejudica o equilíbrio no transporte mucociliar, “sequestra” os mecanismos reparadores das regiões distais do pulmão e contribui para a retenção de antígenos

provocadores, resultando no prolongamento da exposição e, possivelmente, em fibroproliferação crônica (EVANS *et al.*, 2016; HANCOCK *et al.*, 2018).

#### 4.2.3.2 Metaloproteinases

A função principal das metaloproteinases é a de modulação e regulação da matriz extracelular através da degradação das proteínas da matriz. Além disso, as metaloproteinases atuam liberando citocinas e quimiocinas (KLEIN; BISCHOFF, 2011), demonstrando novamente que as variantes podem ter suas funções que “transbordam” para outras etapas da imunopatogênese da doença.

Dentre as metaloproteinases, foram identificados os alelos *T* no polimorfismo *rs7125062* de *MMP1* e o alelo *A* do polimorfismo *rs11646643* em *MMP2* (SANTIAGO-RUIZ *et al.*, 2019) como fatores de risco para o desenvolvimento da doença.

Já foi demonstrado que tanto *MMP-1* quanto *MMP-2* possuem importantes papéis no remodelamento do trato respiratório e na degradação de colágeno (NAGASE *et al.*, 2006; VISSE *et al.*, 2003). No estudo original incluído na revisão, o alelo *A* no polimorfismo (*rs11646643*) foi relacionado com menores níveis de *MMP-2* no plasma. Visto que *MMP-2* faz a mediação da supressão da produção de colágeno nos fibroblastos, induzida por IL-13 (FIRSZT *et al.*, 2014), os baixos níveis de *MMP-2* causados pela presença deste alelo contribuem para a produção de colágeno e, conseqüentemente, de fibrose pulmonar.

#### 4.2.3.3 Surfactantes pulmonares

Os surfactantes pulmonares são lipoproteínas que atuam nos alvéolos diminuindo a tensão pulmonar e evitando a atelectasia, ou seja, o colapso dos alvéolos durante o processo de expiração (LAWSON; REID, 2000), além de alguns subtipos unirem-se a patógenos, tendo uma função de defesa dos pulmões (ORGEIG *et al.*, 2010). Em análise multivariada, o alelo *G* de (*rs7316*) do gene *SFTPB* foi associado ao aumento do risco de PH. O polimorfismo (*rs7316*) está localizado na região 3' UTR do gene *SFTPB* e atua como regulador, afetando a



estabilidade do mRNA. Entretanto, a significância disso para a funcionalidade da proteína permanece a ser esclarecida (FATAHI *et al.*, 2018).

#### 4.2.3.4 Outras

Ainda não foram realizados estudos do tipo GWAS para a PH. Entretanto, como PH e fibrose pulmonar idiopática possuem algumas vias em comum (YANG; WOLTERS, 2022), as variantes identificadas em estudo do tipo GWAS para a fibrose pulmonar idiopática foram analisadas em pacientes com PH.

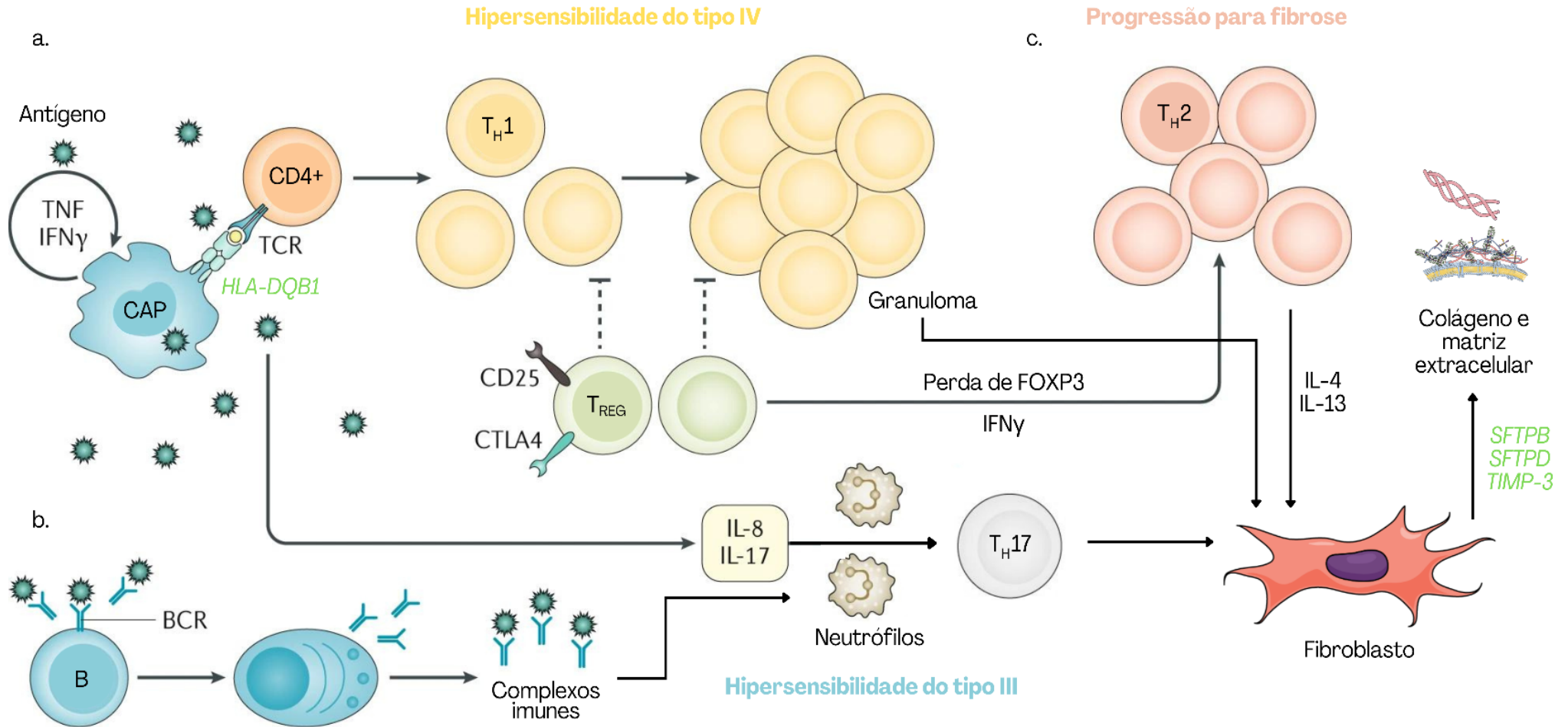
Foi identificado que o polimorfismo *rs2609260* em *FAM13A* estava mais presente em pacientes com PH fibrótica do que não fibrótica (FURUSAWA *et al.*, 2022), sendo que até recentemente a função da proteína era desconhecida (CORVOL *et al.*, 2014). Contudo, acredita-se que *FAM13A* atue como mediador de TGF- $\beta$ , aumentando a atuação de TGF e, conseqüentemente, seu efeito na patogênese da fibrose (TAM *et al.*, 2021) ou promovendo a degradação de  $\beta$ -catenina, proteína que atua no reparo das vias aéreas (JIANG *et al.*, 2016).

Outro *locus* comum em fibrose pulmonar idiopática e que foi significativamente associado ao desenvolvimento de PH foi o do gene *DSP*, que codifica para uma proteína desmossomal fundamental para a adesão celular (MATHAI *et al.*, 2016), cujos baixos níveis favorecem o desenvolvimento de fibrose na fibrose pulmonar idiopática (HAO *et al.*, 2020) e podem estar atuando de forma semelhante durante o processo de fibrose em PH.

### 4.3 POLIMORFISMOS PROTETIVOS PARA O DESENVOLVIMENTO DE PH

Foram identificadas 5 variantes associadas com proteção contra o desenvolvimento de PH, como demonstrado no Quadro 6. Os quatro genes contendo as cinco variantes e sua “localização” na imunopatogênese da doença estão ilustrados na Figura 15. Nenhuma variantes diretamente relacionada ao processo de inflamação foi identificada.

Figura 15 - Todas as variantes associadas com proteção em relação ao desenvolvimento de PH já descritas na literatura



Todos os genes significativamente associados de forma protetiva ao desenvolvimento de PH estão dispostos na cor verde. Nenhuma variante protetiva foi associada ao processo de inflamação.

Elaborada pelo autor, 2022. Adaptado de: COSTABEL *et al.*, 2020; BARNES *et al.*, 2021

### 4.3.1 Apresentação de antígeno

O processo de apresentação de antígeno é fundamental para a defesa do organismo (EIZ-VESPER; SCHMETZER, 2020) e envolve uma série de proteínas, como as produzidas por *HLA-DQB1* e *HLA-DRB1* (CHOO *et al.*, 2007; NADERI *et al.*, 2016).

Nos estudos incluídos, o alelo *04:02* do gene *HLA-DQB1* apresentou uma associação protetiva ao desenvolvimento de PH. Também foi identificada uma associação protetiva do haplótipo *08:02-04:02* para *HLA-DRB1* e *HLA-DQB1* (CAMARENA *et al.*, 2001). A hipótese biológica mais aceita é a de que essas variantes atuam diminuindo a afinidade entre os peptídeos e seus receptores, ou diminuindo a expressão de moléculas *HLA*, resultando em um processo inflamatório mais brando (TAMOUZA *et al.*, 2021).

### 4.3.2 Arquitetura pulmonar e proteção

A manutenção da arquitetura pulmonar é fundamental para o funcionamento adequado dos processos respiratórios. Foram identificadas quatro variantes diretamente associadas com o processo de alteração da arquitetura pulmonar e associadas significativamente de forma protetiva quanto ao desenvolvimento de PH, como disponível no Quadro 10.

Quadro 10 - Variantes protetivas para o desenvolvimento de PH associadas ao processo de remodelamento da arquitetura pulmonar

<i>Gene/Complexo</i>	<i>Polimorfismos/Locus</i>	<i>Alelo/Genótipo</i>	<i>Classificação de acordo com a via metabólica</i>
<i>SFTP B</i>	( <i>rs1130866</i> )	<i>T</i>	Arquitetura pulmonar
<i>SFTP D</i>	( <i>rs721917</i> )	<i>C</i>	Arquitetura pulmonar
<i>TIMP-3</i>	-915	<i>G</i>	Arquitetura pulmonar
<i>TIMP-3</i>	-1296	<i>C</i>	Arquitetura pulmonar

A maioria das variantes genéticas associadas com proteção ao desenvolvimento de PH estavam diretamente envolvidas no processo de alteração da arquitetura pulmonar através das proteínas surfactantes pulmonares ou dos inibidores de metaloproteinases.

Elaborado pelo autor, 2022

#### 4.3.2.1 Surfactantes pulmonares

Quanto ao envolvimento dos surfactantes pulmonares, os alelos *T* do polimorfismo (*rs1130866*) em *SFTP*B e o alelo *T* de (*rs721917*) em *SFTP*D foram associados com a diminuição do risco de desenvolvimento de PH (GANDHI *et al.*, 2021). O alelo *T* em (*rs1130866*) de *SFTP*B é uma mutação do tipo *missense*, onde ocorre a troca de uma treonina por uma isoleucina, eliminando um sítio de glicosilação que interfere com o processamento da proteína (WANG *et al.*, 2003). Dessa forma, sem esse sítio, ocorre um aumento da produção de SP-B, que tem função de diminuição da tensão pulmonar (YANG *et al.*, 2019).

#### 4.3.2.2 Metaloproteinases

O gene *TIMP-3* (*tissue inhibitor of metalloproteinase 3*) é responsável pela regulação da atividade das metaloproteinases, proteínas envolvidas no processo de degradação da matriz extracelular (FAN; KASSIRI, 2020). A troca de A por G e de T por C nos polimorfismos -915 e -1296, respectivamente, foram associadas de forma protetiva quanto ao desenvolvimento de PH. Essas alterações diminuem a expressão das proteínas, cujo papel é inibir a ação das metaloproteinases. Uma menor expressão de *TIMP-3* resulta na ausência de inibição da atividade das metaloproteinases, que se mantêm disponíveis para exercer seu papel de degradação e renovação da matriz extracelular, evitando a fibrose. Essa associação se mantém quando as variantes são analisadas em haplótipo (HILL *et al.*, 2004).

### 4.4 ALTERAÇÕES GENÉTICAS ASSOCIADAS À PROGRESSÃO DA PH

Se existem poucos estudos sobre variantes genéticas e suas associações com suscetibilidade à PH, há ainda menos estudos sobre as variantes associadas ao prognóstico da doença. Os estudos identificados foram divididos nas mesmas três vias: (i) Apresentação de antígeno, (ii) Inflamação e (iii) Arquitetura pulmonar.

É importante ressaltar que o prognóstico da PH fibrótica é ruim, pois, como em outras *ILD*, os estudos de biomarcadores prognósticos na PH são escassos, realizados em pequenas coortes e geralmente sem coortes de validação. Ainda

permanecem questões sem resposta sobre a estratégia terapêutica ideal e são necessários ensaios clínicos em larga escala (ALBERTI *et al.*, 2021).

#### 4.4.1 Apresentação de antígeno

O alelo *03:01* do gene *HLA-DQB1* foi associado com maior mortalidade em pacientes diagnosticados com pneumonite de hipersensibilidade (BUENDÍA-ROLDAN *et al.*, 2020). Além disso, pacientes com PH crônica e que apresentam “características autoimunes”, ou seja, autoanticorpos, possuem uma taxa de mortalidade maior do que pacientes que não apresentam essas características (ADEGUNSOYE *et al.*, 2016). Considerando isso, o alelo *03:01* do gene *HLA-DQB1* esteve mais presente em pacientes classificados como positivos para a presença de autoanticorpos do que pacientes classificados como negativos. O haplótipo *DRB1\*03:01-DQB1\*02:01* foi associado com o aumento do risco de desenvolvimento de características autoimunes (BUENDÍA-ROLDAN *et al.*, 2020).

#### 4.4.2 Inflamação

Em relação a variantes envolvidas no processo de inflamação e progressão da doença, foram identificadas uma variante de risco no gene *TOLLIP* e uma protetiva em *TNF- $\alpha$* .

A única variante estudada e associada com uma menor progressão da PH foi o alelo *G* no polimorfismo *-308 (rs1800629)* na região promotora do gene *TNF- $\alpha$* , que esteve mais presente em pacientes com PH não fibrótica do que em pacientes com PH fibrótica (FREITAS *et al.*, 2021). Visto que o alelo *A* está associado com níveis transcricionais maiores do que o alelo *G* (WILSON *et al.*, 1997; ABRAHAM *et al.*, 1999), a associação entre alelo *G* e menor risco é justificada, uma vez que menores níveis de *TNF- $\alpha$*  resultariam em um processo inflamatório mais moderado e, conseqüentemente, menor chance de progressão para fibrose.

O único gene relacionado associado com o prognóstico de risco da PH e envolvido na modulação da resposta imune foi *TOLLIP (Toll-interacting protein)*. A proteína produzida por *TOLLIP* forma um complexo com a interleucina-1, participando de forma inibitória no processo de inflamação (HUMBERT-CLAUDE *et*

*al.*, 2016). O genótipo GG em (*rs5743899*) nesse gene foi fortemente associado com queda nos níveis de transcrição e tradução da proteína codificada por *TOLLIP*, permitindo a progressão do processo de inflamação. Esse genótipo foi associado com dois desfechos distintos: perda da função pulmonar e fibrose pulmonar (KATAYANAGI *et al.*, 2022).

Além disso, o genótipo GG em (*rs5743899*) foi associado com o aumento da fosforilação de Smad2 e diminuição do *feedback* negativo de Smad7. Como *TOLLIP* é um antagonista na sinalização de TGF- $\beta$  através da sinalização de Smad7, é proposto que a queda nos níveis de *TOLLIP* causem o aumento dos níveis de TGF- $\beta$  (KATAYANAGI *et al.*, 2022) e, conseqüentemente, o processo de fibrogênese, tendo em vista o reconhecido papel de TGF como um dos principais moduladores da fibrose (MENG *et al.*, 2016).

#### **4.4.3 Arquitetura pulmonar**

O encurtamento progressivo dos telômeros causa um *turnover* celular acelerado (substituição de células) e senescência celular prematura, especialmente em células epiteliais alveolares de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (KONG *et al.*, 2013).

Em pacientes com PH crônica, o encurtamento telomérico foi associado com fibrose, menor sobrevivência geral e menor sobrevivência sem transplante pulmonar (LEY *et al.*, 2017). Foi demonstrado também que cerca de 10% dos pacientes com variantes raras que predispõem para o encurtamento dos telômeros demonstraram menor sobrevivência sem transplante pulmonar. Essas variantes estariam nos genes, *RTEL1* e *PARN* e, principalmente, *TERC* e *TERT* (FURUSAWA *et al.*, 2022; LEY *et al.*, 2019; NEWTON *et al.*, 2016).

Existem evidências de outros biomarcadores que podem ser preditores independentes da progressão e mortalidade da doença, como a mudança relativa nos níveis de KL-6 (HANZAWA *et al.*, 2020). O aumento de KL-6 (*Krebs von den Lungen-6*), uma proteína expressa por células epiteliais alveolares, parece estar associado com a progressão rápida de PH em pacientes com o subtipo fibrótico da doença (JI *et al.*, 2020). Níveis elevados de KL-6 são considerados ótimos preditores de alveolite (inflamação alveolar), além de serem associados com índices mais altos de mortalidade em diversas outras *ILD* (SCOTTO *et al.*, 2020).

#### 4.5 METANÁLISES E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Foram realizadas quatro metanálises “possíveis”, isto é, quando os dados coletados eram suficientes (ao menos três estudos com frequências alélicas disponíveis) e equivalentes entre si (dados de um mesmo polimorfismo, de um mesmo gene, ou de variantes com função semelhante).

No geral, todas as metanálises foram realizadas com quantidade baixa de artigos, utilizando coortes relativamente pequenas e com estudos de baixa heterogeneidade entre si, resultado da escassez na literatura científica relativa às influências genéticas no desenvolvimento de PH. Nenhuma metanálise realizada demonstrou associação significativa ou tendência a um valor significativo.

As quatro metanálises estavam diretamente relacionadas com o processo inflamatório, sendo realizadas em quatro tipos diferentes de citocinas: *TNF- $\alpha$* , *IL-2*, *IL-6* e *IL-10*, incluindo uma metanálise geral realizada de “forma pró-inflamatória”, sempre utilizando os alelos funcionais pró-inflamatórios das variantes, aqueles que aumentam sua função inflamatória (*TNF- $\alpha$* , *IL-2*, *IL-6*) ou diminuem sua função anti-inflamatória (*IL-10*).

Muito curiosamente, a metanálise realizada utilizando como evento os alelos funcionais de todas as interleucinas presentes no trabalho demonstrou uma razão de chances abaixo de 1, logo, protetiva em relação ao desenvolvimento de PH (Figura 10). Esse resultado talvez possa ser atribuído às reduzidas amostras presentes nos estudos incluídos. Espera-se que em novos estudos, utilizando coortes maiores e dados de diferentes interleucinas e populações, que o efeito de seus alelos funcionais pró-inflamatórios sejam de aumento do risco de desenvolvimento de PH.

A análise mais estatisticamente robusta foi a metanálise pró-inflamatória geral, que utilizou as variantes de todas as citocinas, totalizando 1.378 alelos funcionais. Contudo, a razão de chances manteve-se muito próxima de 1 e o teste não demonstrou significância estatística.

Quando realizada a avaliação via *GRADE* da qualidade da evidência obtida através das metanálises, concluímos que o nível de evidência pode ser considerado “Muito baixo”, ou seja, não há confiança na estimativa de efeito obtida e há alto grau de incerteza nos achados, o que é esperado para uma metanálise de estudos observacionais (sem estudos clínicos randomizados), ainda mais quando alguns

estudos contém algumas limitações metodológicas, como demonstra a análise do risco de viés utilizando a ferramenta do Instituto Joanna Briggs (*JB*)

Ocorreram limitações metodológicas de desenho experimental em alguns estudos (Quadro 4), além de problemas de inconsistência dos efeitos (alta heterogeneidade na metanálise de *TNF-alfa*), imprecisão das análises (devido ao baixo número amostral dos estudos), e viés de publicação, considerando que a tendência é a publicação de resultados significativos e a não publicação de resultados não-significativos.

Outros problemas com o *GRADE* incluem a divergência de resultados entre os estudos, talvez devido às diferentes metodologias empregadas com o passar dos anos, a falta de critério na escolha das diferentes populações (gerando comparadores ruins), o efeito possivelmente estar em desequilíbrio de ligação com outros polimorfismos ou a variação ser dependente da ancestralidade genética da população. De qualquer forma, novos estudos tendem a alterar os resultados atuais obtidos e aumentar o grau de confiança dessas evidências.

#### 4.6 GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS EM PH

Alguns autores buscaram analisar se pacientes com o diagnóstico de PH expressavam determinadas moléculas em significativamente maior quantidade do que indivíduos sem a doença. Ao longo desses estudos, os genes que estavam diferencialmente expressos foram relacionados com o processo de apresentação de antígeno, ativação exagerada dos linfócitos T e amplificação das vias de inflamação.

Quanto ao processo de apresentação de antígeno, foram identificadas alterações na expressão dos genes *HLA-E* (*Human leukocyte antigen-E*) e *LAT* (*linker for activation of T cells*) (SELMAN *et al.*, 2005). Em relação ao processo de amplificação da inflamação, foram identificados níveis aumentados de *IL10RA* (*interleukin-10 receptor alfa*), *IL6R* (*interleukin-6 receptor*) *IL-12*, *IL-18* e *TNF- $\alpha$*  (SELMAN *et al.*, 2005; YE *et al.*, 2009).

#### 4.7 GENES ESTUDADOS SEM ASSOCIAÇÃO SIGNIFICATIVA

Diversos genes foram estudados sem sucesso em associá-los de forma significativa ao desenvolvimento de PH. Entretanto, a grande maioria dos estudos foi



realizada em pequenas coortes, talvez pela dificuldade em diagnosticar a PH ou pela baixa “popularidade” da doença. Novos estudos nesses mesmos genes, em novas populações ou amostras maiores, podem apresentar resultados significativos. Os motivos para a escolha desses genes pelos autores originais como alvo de estudos estão descritos no Quadro 11.

Quadro 11 - Genes estudados sem associações significativas e o motivo para serem alvo de estudos

<i>Gene/Complexo</i>	<i>Motivo para ser alvo de estudos</i>
<i>DPP9</i> <i>OBFC1</i> <i>ZKSCAN1</i>	Variantes recorrentemente associadas ao desenvolvimento de IPF. Acredita-se que exista uma sobreposição no processo de patogênese das duas doenças (FURUSAWA <i>et al.</i> , 2022).
<i>HLA-A</i> <i>HLA-B</i>	Polimorfismos podem aumentar ou diminuir a afinidade dos peptídeos com o receptor e, conseqüentemente, a resposta imune (FREITAS <i>et al.</i> , 2021).
<i>IFN-γ</i>	Citocina chave em respostas mediadas por $T_H1$ (FREITAS <i>et al.</i> , 2020).
<i>IL-6</i> <i>IL-10</i>	Citocina inflamatórias. Polimorfismos que causem o aumento/ perda da expressão poderiam estar associados ao desenvolvimento da doença. (KONDOH <i>et al.</i> , 2006; FREITAS <i>et al.</i> , 2020).
<i>MMP9</i> <i>MMP12</i>	As metaloproteinases são fundamentais no processo de degradação do colágeno na matriz extracelular (SANTIAGO-RUIZ <i>et al.</i> , 2019).
<i>PDC1</i>	Papel importante no controle dos linfócitos T. Uma expressão deficiente de PDC-1 poderia influenciar o desenvolvimento de PH (ZÚÑIGA <i>et al.</i> , 2010).
<i>PSMB9</i>	Constituinte do proteassoma, responsável pelo processamento dos antígenos (CAMARENA <i>et al.</i> , 2010).
<i>SFTPA1</i> <i>SFTPA2</i> <i>SFTPC</i>	Funções importantes de controle da tensão pulmonar e defesa do organismo (GANDHI <i>et al.</i> , 2021).
<i>TERT</i>	Fundamental no encurtamento telomérico e, conseqüentemente, na fibrogênese (FURUSAWA <i>et al.</i> , 2022).
<i>TGF-β</i>	Citocina chave na patogênese da fibrose em diversos órgãos, além de estar elevada em estudo com ratos infectados com PH. Pode estar ligada ao fenótipo fibrótico da doença (KONDOH <i>et al.</i> , 2006).
<i>TNF-β</i>	Influência na produção de TNF-α (SCHAAF <i>et al.</i> , 2001).

<i>TOLLIP*</i>	A proteína codificada pelo gene é um regulador importante das respostas imunes mediadas por TLRs (LEY <i>et al.</i> , 2017).
----------------	--

\*O gene *TOLLIP* não foi associado com suscetibilidade, mas foi associado com prognóstico.  
Elaborado pelo autor, 2022

#### 4.8 USO DE TESTES GENÉTICOS EM *ILD*

No futuro, é possível que a identificação e predição do curso da doença sejam complementadas por informações genéticas, visto que o diagnóstico diferencial atual ainda é muito dificultado em função da sobreposição desta com outras *ILD*, como sarcoidose e fibrose pulmonar idiopática (JEONG *et al.*, 2013; VASAKOVA *et al.*, 2017). Quanto ao prognóstico, a literatura científica carece muito de estudos de progressão de PH, mas os poucos que analisaram uma maior propensão ao desenvolvimento de condições de “cronicidade” e fibrose na doença indicam que talvez seja possível se basear em dados genéticos como forma de prognóstico (KATAYANAGI *et al.*, 2022).

Mais de 78% dos pneumologistas consideram que a testagem genética pode ajudar a explicar a causa da *ILD* em questão, calcular o risco de desenvolvimento da doença e prever seu curso e desfecho. Dentre os principais testes genéticos propostos pelos pneumologistas estão a análise de mutações em genes surfactantes e polimorfismos em *MUC5B*. Além disso, cerca de 37% dos pneumologistas consideram a opção de deixar essa decisão para um geneticista (TERWIEL *et al.*, 2022), um passo mais próximo no desenvolvimento de uma medicina mais multidisciplinar e personalizada.

#### 4.9 PERGUNTAS QUE PERMANECEM SEM RESPOSTAS

Por fim, há muito tempo os pesquisadores buscam esclarecer uma série de perguntas sobre a PH. Apesar do recente aumento de publicações relacionadas à genética da doença, as seguintes perguntas, publicadas em 2001 e 2008 e adaptadas para o que sabemos em 2022, ainda não possuem respostas satisfatórias e definitivas (PATEL; REED, 2001; FINK *et al.*, 2004; WODA *et al.*, 2008):

1. Qual é a prevalência de PH no mundo e, principalmente, no sul global?

2. Por que tão poucos indivíduos expostos aos antígenos provocadores desenvolvem PH?
3. O que desencadeia um episódio agudo após períodos prolongados de sensibilização prévia?
4. Os polimorfismos genéticos são responsáveis pela PH? Se sim, quais são eles e como atuam na imunopatogênese da doença?
5. Em quantos casos a PH é a causa da fibrose pulmonar?
6. Qual é o prognóstico da PH a longo prazo, especialmente para os subtipos causados por antígenos comuns em ambientes ordinários, como escritórios?
7. O que leva à progressão da doença de um caso agudo/inflamatório para um caso crônico/fibrótico?
8. Quando será possível utilizar informações genéticas no diagnóstico e determinação do prognóstico da PH?

## 5. CONCLUSÃO

A realização de uma RS sobre as variantes genéticas envolvidas com o desenvolvimento de PH foi fundamental para mapear todos os polimorfismos já publicados na literatura científica, identificar biomarcadores que possam diferenciá-la de outras *ILD*, prever sua suscetibilidade e o prognóstico dos pacientes, além de embasar investigações futuras (e necessárias) dentro desta temática.

A literatura é escassa e recente. Dentre os artigos incluídos na revisão, todos foram publicados entre 2001 e 2022, sendo 58% deles na última década, em coortes pequenas de baixa variabilidade populacional, com cerca de metade dos estudos sendo realizados em amostras mexicanas. É fundamental que sejam desenvolvidas pesquisas em novas populações, principalmente no sul global, onde sequer existem estudos sobre a prevalência da doença.

Um total de 1.119 pacientes diagnosticados com PH compuseram a amostra somada dos 17 artigos incluídos. Foram estudados 77 diferentes polimorfismos, com 24 alelos/genótipos significativamente associados com o risco e 5 alelos/genótipos associados com proteção ao desenvolvimento de PH.

Os polimorfismos estão distribuídos principalmente nas vias de apresentação de antígeno (especialmente em *HLA-DQB1* e *HLA-DRB1*), inflamação, e manutenção da arquitetura pulmonar. Os *loci* do *MHC* parecem ser o local primário de polimorfismos associados ao desenvolvimento de PH. Podemos citar também o encurtamento telomérico e alterações em *TOLLIP* quando se trata da progressão da doença para quadros fibróticos.

As principais variantes estudadas que não obtiveram associação significativa estavam nos genes de *HLA*, citocinas inflamatórias e genes envolvidos no processo de encurtamento telomérico. Estudos futuros, melhor delineados, em amostras maiores e em populações diversificadas devem voltar a considerar esses *loci* como alvos da pesquisa sobre a suscetibilidade e o prognóstico de PH.

Foram realizadas quatro metanálises em busca do efeito acumulado das variantes. Nenhum resultado significativo foi encontrado. Os motivos podem ser a pequena quantidade de estudos, a baixa variabilidade populacional ou as pequenas amostras utilizadas, lembrando que PH é uma doença subdiagnosticada por uma série de fatores.

O *GRADE* demonstra que novos estudos muito provavelmente irão alterar os resultados dos efeitos acumulados obtidos ao realizar as metanálises, visto que a evidência da análise estatística foi classificada como “Muito baixa”, devido ao desenho experimental dos estudos, à baixa amostragem e possíveis problemas de viés de seleção.

Informações sobre a doença ainda são limitadas. Utilizar informações genéticas como diagnóstico ou prognóstico permanece uma realidade muito distante, mas que pode ser útil, considerando que existe uma clara predisposição genética ao desenvolvimento da doença e também uma sobreposição no diagnóstico de PH com outras *ILD*. Além disso, é pertinente a realização de estudos do tipo *GWAS* e sequenciamento de exoma completo para a obtenção de informações sobre novas regiões do DNA.

Ainda restam muitas perguntas sem respostas quando se trata de PH, como sua real prevalência no mundo, suas bases genéticas de desenvolvimento e progressão e quando poderemos utilizar informações genéticas no combate à doença.

As influências genéticas identificadas ao longo dessa RS serão fundamentais para estimular e guiar investigações futuras a serem produzidas em novas populações, especialmente do sul global, tendo como alvo os polimorfismos aqui descritos e outros, principalmente aqueles associados às três principais vias metabólicas da imunopatogênese da PH: (i) Apresentação de antígeno, (ii) Inflamação e (iii) Arquitetura pulmonar.

Em conclusão, os resultados dessa RS e metanálises demonstraram que os estudos atuais sobre a genética da PH são insuficientes, tanto do ponto de vista de quantidade, quanto de delineamento experimental e de populações estudadas. Portanto, é fundamental que sejam executados mais estudos de associação de genes, identificados neste trabalho ou presentes nas vias discutidas ao longo da revisão, de modo a termos um número maior de polimorfismos relacionados a PH que possam ser utilizados como diagnóstico, prognóstico e delineamento das condutas terapêuticas no combate à pneumonite de hipersensibilidade.

## REFERÊNCIAS

ABRAHAM, Lawrence J.; KROEGER, Karen M. Impact of the -308 TNF promoter polymorphism on the transcriptional regulation of the TNF gene: relevance to disease. **Journal Of Leukocyte Biology**, [S.L.], v. 66, n. 4, p. 562-566, out. 1999. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jlb.66.4.562>.

ADEGUNSOYE, Ayodeji; OLDHAM, Justin M.; DEMCHUK, Carley; MONTNER, Steven; VIJ, Rekha; STREK, Mary E.. Predictors of survival in coexistent hypersensitivity pneumonitis with autoimmune features. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 114, p. 53-60, maio 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.012>.

AFTAB, G.; AHMAD, M.; HAMID, K.A. Progression of hypersensitivity pneumonitis due to covid 19. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1277202>. Acesso em: 15 set. 2022.

AGOSTINI, Carlo; CALABRESE, Fiorella; POLETTI, Venerino; MARCER, Guido; FACCO, Monica; MIORIN, Marta; CABRELLE, Anna; BAESSO, Ilenia; ZAMBELLO, Renato; TRENTIN, Livio. CXCR3/CXCL10 interactions in the development of hypersensitivity pneumonitis. **Respiratory Research**, [S.L.], v. 6, n. 1, 22 fev. 2005. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-6-20>.

ALBERTI, Maria Laura; RINCON-ALVAREZ, Emily; BUENDIA-ROLDAN, Ivette; SELMAN, Moises. Hypersensitivity Pneumonitis: diagnostic and therapeutic challenges. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 1-2, 23 set. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.718299>.

ALCINA, Antonio; ABAD-GRAU, María del Mar; FEDETZ, María; IZQUIERDO, Guillermo; LUCAS, Miguel; FERNÁNDEZ, Óscar; NDAGIRE, Dorothy; CATALÁ-RABASA, Antonio; RUIZ, Agustín; GAYÁN, Javier. Multiple Sclerosis Risk Variant HLA-DRB1\*1501 Associates with High Expression of DRB1 Gene in Different Human Populations. **Plos One**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 29819, 13 jan. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029819>.

AMEMIYA, Yuka; SHIRAI, Ryo; ANDO, Syunji; FUJII, Hiroyuki; IWATA, Atsuko; KAI, Naoko; OTANI, Satoshi; UMEKI, Kenji; ISHII, Hiroshi; KADOTA, Jun-Ichi. Familial summer-type hypersensitivity pneumonitis in a husband and wife. **Alerugi**, [S.L.], v. 11, n. 57, p. 1182-1187, nov. 2008.

AQUINO-GALVEZ, Arnoldo; CAMARENA, Ángel; MONTAÑO, Martha; JUAREZ, Armida; ZAMORA, Ana C.; GONZÁLEZ-AVILA, Georgina; CHECA, Marco; SANDOVAL-LÓPEZ, Gabriel; VARGAS-ALARCON, Gilberto; GRANADOS, Julio. Transporter associated with antigen processing (TAP) 1 gene polymorphisms in patients with hypersensitivity pneumonitis. **Experimental And Molecular Pathology**, [S.L.], v. 84, n. 2, p. 173-177, abr. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.01.002>.

ASAI, Nobuhiro; KANEKO, Norihiro; OHKUNI, Yoshihiro; AOSHIMA, Masahiro; KAWAMURA, Yasutaka. Familial Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis: A Review of 25 Families and 50 Cases in Japan. **Intern Med**, [S.L.], v. 3, n. 55, p. 279-283, jun. 2016.

AUNE, Thomas M.; COLLINS, Patrick L.; CHANG, Shaojing. Epigenetics and T helper 1 differentiation. **Immunology**, [S.L.], v. 126, n. 3, p. 299-305, mar. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03026.x>.

BALDI, Bruno Guedes; PEREIRA, Carlos Alberto de Castro; RUBIN, Adalberto Sperb; SANTANA, Alfredo Nicodemos da Cruz; COSTA, André Nathan; CARVALHO, Carlos Roberto Ribeiro; ALGRANTI, Eduardo; CAPITANI, Eduardo Mello de; BETHLEM, Eduardo Pamplona; COLETTA, Ester Nei Aparecida Martins. Destaques das diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 282-291, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132012000300002>.

BALOGH, Enikő; NAGY, Béla; GYETVAI, Ágnes; BENE, Zsolt; HENDRIK, Zoltán; JENEY, Viktória; NAGY, Péter; PAPP, Ágnes; BALLA, József; BALLA, György. Impaired Immunosuppressive Effect of Bronchoalveolar Mesenchymal Stem Cells in Hypersensitivity Pneumonitis: preliminary findings. **Cytometry Part B: Clinical Cytometry**, [S.L.], v. 94, n. 2, p. 363-368, 17 nov. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.21490>.

BARRERA, Lourdes; MENDOZA, Felipe; ZUÑIGA, Joaquín; ESTRADA, Andrea; ZAMORA, Ana C.; MELENDRO, Emma I.; RAMÍREZ, Remedios; PARDO, Annie; SELMAN, Moisés. Functional Diversity of T-Cell Subpopulations in Subacute and Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 177, n. 1, p. 44-55, 1 jan. 2008. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200701-093oc>.

BARNES, Hayley; TROY, Lauren; LEE, Cathryn T.; SPERLING, Anne; STREK, Mary; GLASPOLE, Ian. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Allergy**, [S.L.], v. 77, n. 2, p. 442-453, 29 jul. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/all.15017>.

BÁRTHOLO, Rogério de Mattos; RIBEIRO, Carminda Maria Campanate; GERECHE, Salomão Assis; RIBEIRO, Hamilton Campanate; BÁRTHOLO, Thiago Prudente. Pneumonia de Hipersensibilidade. **Pulmão**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 1-10, out. 2003.

BLANCHET, Marie-Renée; ISRAËL-ASSAYAG, Evelyne; CORMIER, Yvon. Inhibitory Effect of Nicotine on Experimental Hypersensitivity Pneumonitis In Vivo and In Vitro. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 169, n. 8, p. 903-909, 15 abr. 2004. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200210-1154oc>.

BONHAM, Catherine A.; STREK, Mary E.; PATTERSON, Karen C.. From granuloma to fibrosis. **Current Opinion In Pulmonary Medicine**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 484-491, set. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mcp.0000000000000301>.

BOYADZHIEVA, Vladimira; STOILOV, Nikolay; KUNEVA, T.; STOILOV, Rumen. A clinical case of chronic hypersensitivity pneumonitis due to occupational exposure to organic dust (coffee). **Revmatologija (Bulgaria)**, [S.L.], v. 22, n. 0, p. 42-48, jan. 2014.

BUCHVALD, Frederik; PETERSEN, Bodil Laub; DAMGAARD, Karen; DETERDING, Robin; LANGSTON, Claire; FAN, Leland L.; DEUTSCH, Gail H.; DISHOP, Megan K.; KRISTENSEN, Lene Agergaard; NIELSEN, Kim G.. Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. **Pediatric Pulmonology**, [S.L.], v. 46, n. 11, p. 1098-1107, 26 maio 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21479>.

BUENDÍA-ROLDÁN, Ivette; SANTIAGO-RUIZ, Luis; PÉREZ-RUBIO, Gloria; MEJÍA, Mayra; ROJAS-SERRANO, Jorge; AMBROCIO-ORTIZ, Enrique; BENÍTEZ-VALDEZ, Geovanni; SELMAN, Moisés; FALFÁN-VALENCIA, Ramcés. A major genetic determinant of autoimmune diseases is associated with the presence of autoantibodies in hypersensitivity pneumonitis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 1901380, 4 maio 2020. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01380-2019>.

BUNNELL, Rebecca E.; AGAKU, Israel T.; ARRAZOLA, René A.; APELBERG, Benjamin J.; CARABALLO, Ralph S.; COREY, Catherine G.; COLEMAN, Blair N.; DUBE, Shanta R.; KING, Brian A.. Intentions to Smoke Cigarettes Among Never-Smoking US Middle and High School Electronic Cigarette Users: national youth tobacco survey, 2011-2013. **Nicotine & Tobacco Research**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 228-235, 20 ago. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntu166>.

CAMARENA, Angel; JUÁREZ, Armida; MEJÍA, Mayra; ESTRADA, Andrea; CARRILLO, Guillermo; FALFÁN, Ramcés; ZUÑIGA, Joaquín; NAVARRO, Carmen; GRANADOS, Julio; SELMAN, Moisés. Major Histocompatibility Complex and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Polymorphisms in Pigeon Breeder's Disease. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 163, n. 7, p. 1528-1533, 1 jun. 2001. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2004023>.

CAMARENA, Ángel; AQUINO-GALVEZ, Arnoldo; FALFÁN-VALENCIA, Ramcés; SÁNCHEZ, Gloria; MONTAÑO, Martha; RAMOS, Carlos; JUÁREZ, Armida; GARCÍA-DE-ALBA, Carolina; GRANADOS, Julio; SELMAN, Moisés. PSMB8 (LMP7) but not PSMB9 (LMP2) gene polymorphisms are associated to pigeon breeder's hypersensitivity pneumonitis. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 104, n. 6, p. 889-894, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2010.01.014>.

CAMPBELL, JM. Acute Symptoms following Work with Hay. **British Medical Journal**, London, p. 1143-1144, 1932.



CHANDLER, Jackie; HOPEWELL, Sally. Cochrane methods - twenty years experience in developing systematic review methods. **Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 1-2, 20 set. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-2-76>.

CHANDRA, Deepak. **Hypersensitivity Pneumonitis**. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499918/>. Acesso em: 23 ago. 2022.

CHOO, Sung Yoon. The HLA System: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. **Yonsei Medical Journal**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 11, 2007. Yonsei University College of Medicine. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>.

CORMIER, Yvon; ISRAËL-ASSAYAG, Evelyne. The role of viruses in the pathogenesis of hypersensitivity pneumonitis. **Current Opinion In Pulmonary Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 5, p. 420-423, set. 2000. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00063198-200009000-00006>.

CORVOL, Harriet; A HODGES, Craig; DRUMM, Mitchell L; GUILLOT, Loïc. Moving beyond genetics: isfam13aa major biological contributor in lung physiology and chronic lung diseases?. **Journal Of Medical Genetics**, [S.L.], v. 51, n. 10, p. 646-649, 27 ago. 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102525>.

COSTABEL, Ulrich; MIYAZAKI, Yasunari; PARDO, Annie; KOSCHEL, Dirk; BONELLA, Francesco; SPAGNOLO, Paolo; GUZMAN, Josune; RYERSON, Christopher J.; SELMAN, Moises. Hypersensitivity pneumonitis. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 65-80, 6 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0191-z>.

CREAMER, Andrew W.; BARRATT, Shaney L.. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *European Respiratory Review*, [S.L.], v. 29, n. 156, p. 190167, 15 maio 2020. **European Respiratory Society (ERS)**. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0167-2019>.

DALPHIN, J C; DEBIEUVRE, D; PERNET, D; MAHEU, M F; POLIO, J C; TOSON, B; A DUBIEZ,; MONNET, E; LAPLANTE, J J; A DEPIERRE,. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis and farmer's lung in French dairy farmers. **Occupational And Environmental Medicine**, [S.L.], v. 50, n. 10, p. 941-944, 1 out. 1993. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.50.10.941>.

DENNENY, Emma; SAHOTA, Jagdeep; BEATSON, Richard; THORNTON, David; BURCHELL, Joy; PORTER, Joanna. Mucins and their receptors in chronic lung disease. **Clinical & Translational Immunology**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 0, jan. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cti2.1120>.

DEPIERRE, A; DALPHIN, J C; PERNET, D; A DUBIEZ,; FAUCOMPRES, C; BRETON, J L. Epidemiological study of farmer's lung in five districts of the French Doubs province. **Thorax**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 429-435, 1 jun. 1988. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.43.6.429>.

DING, Lili; YANG, Juan; ZHANG, Chunmei; ZHANG, Xiuna; GAO, Pujun. Neutrophils Modulate Fibrogenesis in Chronic Pulmonary Diseases. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 8, p. 0, 27 abr. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.616200>

EIZ-VESPER, Britta; SCHMETZER, Helga Maria. Antigen-Presenting Cells: potential of proven und new players in immune therapies. **Transfusion Medicine And Hemotherapy**, [S.L.], v. 47, n. 6, p. 429-431, 2020. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000512729>.

ELAHI, Maqsood M.; ASOTRA, Kamlesh; MATATA, Bashir M.; MASTANA, Sarabjit S.. Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. *Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular Basis Of Disease*, [S.L.], v. 1792, n. 3, p. 163-172, mar. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.01.007>.

EVANS, Christopher M.; FINGERLIN, Tasha E.; SCHWARZ, Marvin I.; LYNCH, David; KURCHE, Jonathan; WARG, Laura; YANG, Ivana V.; SCHWARTZ, David A.. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a genetic disease that involves mucociliary dysfunction of the peripheral airways. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 96, n. 4, p. 1567-1591, out. 2016. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00004.2016>.

FALFÁN-VALENCIA, Ramcés; CAMARENA, Ángel; PINEDA, César Landa; MONTAÑO, Martha; JUÁREZ, Armida; BUENDÍA-ROLDÁN, Ivette; PÉREZ-RUBIO, Gloria; RESÉNDIZ-HERNÁNDEZ, Juan Manuel; PÁRAMO, Ignacio; VEGA, Anita. Genetic susceptibility to multicase hypersensitivity pneumonitis is associated with the TNF-238 GG genotype of the promoter region and HLA-DRB1\*04 bearing HLA haplotypes. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 108, n. 1, p. 211-217, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.11.004>.

FAN, Leland L.. Hypersensitivity pneumonitis in children. **Current Opinion In Pediatrics**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 323-326, jun. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/00008480-200206000-00008>.

FAN, Dong; KASSIRI, Zamaneh. Biology of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 3 (TIMP3), and Its Therapeutic Implications in Cardiovascular Pathology. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 11, p. 0, 16 jun. 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.00661>.

FATAHI, Neda; NIKNAFS, Nikoo; KALANI, Majid; DALILI, Hosein; SHARIAT, Mamak; AMINI, Elaheh; SHIRVANI, Tahereh Esmaeilnia; HARDANI, Amir Kamal; TAHERITAFTI, Roya; GHASEMI-FAKHR, Nasrin. Association of SP-B gene 9306 A/G polymorphism (rs7316) and risk of RDS. **The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [S.L.], v. 31, n. 22, p. 2965-2970, 7 ago. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1359829>.

KONG, Chiou Mee; LEE, Xiao Wen; WANG, Xueying. Telomere shortening in human diseases. **Febs Journal**, [S.L.], v. 280, n. 14, p. 3180-3193, 24 jun. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.12326>.

FERRERO-MILIANI, L; NIELSEN, O H; ANDERSEN, P s; GIRARDIN, S e. Chronic inflammation: importance of nod2 and nalp3 in interleukin-1 $\beta$  generation. **Clinical And Experimental Immunology**, [S.L.], v. 147, n. 2, p. 227-235, 27 nov. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x>.

FISHMAN, D; FAULDS, G; JEFFERY, R; MOHAMED-ALI, V; YUDKIN, J s; HUMPHRIES, S; WOO, P. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 102, n. 7, p. 1369-1376, 1 out. 1998. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci2629>.

FINK, Jordan N.; ORTEGA, Hector G.; REYNOLDS, Herbert Y.; CORMIER, Yvon F.; FAN, Leland L.; FRANKS, Teri J.; KREISS, Kathleen; KUNKEL, Steven; LYNCH, David; QUIRCE, Santiago. Needs and Opportunities for Research in Hypersensitivity Pneumonitis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 171, n. 7, p. 792-798, 1 abr. 2005. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200409-1205ws>.

FIRSZT, R.; FRANCISCO, D.; CHURCH, T. D.; THOMAS, J. M.; INGRAM, J. L.; KRAFT, M.. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor- 1 in airway fibroblasts in asthma. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 464-473, 16 maio 2013. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00068712>.

FLAHERTY, Kevin R.; WELLS, Athol U.; COTTIN, Vincent; DEVARAJ, Anand; WALSH, Simon L.F.; INOUE, Yoshikazu; RICHELDI, Luca; KOLB, Martin; TETZLAFF, Kay; STOWASSER, Susanne. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 381, n. 18, p. 1718-1727, 31 out. 2019. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1908681>.

FLOSOS, Joanna; FAN, Ruzong; DIANGELO, Susan; GUO, Xiaoxuan; WERT, John; LUO, Junming. Surfactant protein (SP) B associations and interactions with SP-A in white and black subjects with respiratory distress syndrome. **Pediatrics International**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 567-576, dez. 2001. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-200x.2001.01474.x>.

FRAGOULIS, George e; CONWAY, Richard; NIKIPHOROU, Elena. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. a narrative review of the literature. **Rheumatology**, [S.L.], v. 58, n. 11, p. 1900-1906, 27 ago. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez337>.

FREITAS, Cláudia; LIMA, Bruno; MARTINS, Natália; MELO, Natália; MOTA, Patricia; NOVAIS-BASTOS, Helder; ALVES, Helena; SOKHATSKA, Oksana; DELGADO, Luís; MORAIS, António. Cytokine gene polymorphisms in Pigeon Breeder's Disease expression. **Sarcoidosis Vasculitis And Diffuse Lung Disease**, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 340, 30 set. 2020. Mattioli 1885 srl. <http://dx.doi.org/10.36141/svdl.v37i3.9342>.

FREITAS, Cláudia; LIMA, Bruno; MELO, Natália; MOTA, Patrícia; NOVAIS-BASTOS, Hélder; ALVES, Helena; SOKHATSKA, Oksana; DELGADO, Luís; MORAIS, António. Distinct TNF-alpha and HLA polymorphisms associate with fibrotic and non-fibrotic subtypes of hypersensitivity pneumonitis. **Pulmonology**, [S.L.], v. 5, p. 1-7, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.08.013>.

FURUSAWA, Haruhiko; PELJTO, Anna L; WALTZ, Avram D; CARDWELL, Jonathan; MOLYNEAUX, Philip L; LEE, Joyce s; PÉREZ, Evans R Fernández; WOLTERS, Paul J; YANG, Ivana V; A SCHWARTZ, David. Common idiopathic pulmonary fibrosis risk variants are associated with hypersensitivity pneumonitis. **Thorax**, [S.L.], v. 5, n. 77, p. 508-510, jan. 2022.

FURUSAWA, Haruhiko; CARDWELL, Jonathan H.; OKAMOTO, Tsukasa; WALTZ, Avram D.; KONIGSBERG, Iain R.; KURCHE, Jonathan S.; BANG, Tami J.; SCHWARZ, Marvin I.; BROWN, Kevin K.; KROPSKI, Jonathan A.. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis, an Interstitial Lung Disease with Distinct Molecular Signatures. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 202, n. 10, p. 1430-1444, 15 nov. 2020. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202001-0134oc>.

GANDHI, Chintan K.; CHEN, Chixiang; AMATYA, Shaili; YANG, Lili; FU, Chenqi; ZHOU, Shouhao; WU, Rongling; BUENDÍA-ROLDAN, Ivette; SELMAN, Moisés; PARDO, Annie. SNP and Haplotype Interaction Models Reveal Association of Surfactant Protein Gene Polymorphisms With Hypersensitivity Pneumonitis of Mexican Population. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 70, 5 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.588404>.

GARCÍA-DE-ALBA, Carolina; BECERRIL, Carina; RUIZ, Víctor; GONZÁLEZ, Yolanda; REYES, Silvia; GARCÍA-ALVAREZ, Jorge; SELMAN, Moisés; PARDO, Annie. Expression of Matrix Metalloproteases by Fibrocytes. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 182, n. 9, p. 1144-1152, 1 nov. 2010. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201001-0028oc>.

GAO, Hongwei; NEFF, Thomas; WARD, Peter A.. REGULATION OF LUNG INFLAMMATION IN THE MODEL OF IGG IMMUNE-COMPLEX INJURY. **Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 215-242, 1 fev. 2006. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100155>.

GIMENEZ, Andrea; STORRER, Karin; KURANISHI, Lilian; SOARES, Maria Raquel; FERREIRA, Rimarcs Gomes; PEREIRA, Carlos A C. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. **Thorax**, [S.L.], v. 73, n. 4, p. 391-392, 7 set. 2017. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210035>.

GIRARD, M.; LACASSE, Y.; CORMIER, Y.. Hypersensitivity pneumonitis. **Allergy**, [S.L.], v. 64, n. 3, p. 322-334, mar. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01949.x>.

GIRARD, M.; ISRAEL-ASSAYAG, E.; CORMIER, Y.. Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 37,

n. 3, p. 632-639, 22 jul. 2010. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00055210>.

GREENLAND, Sander. Generalized Mantel-Haenszel Estimators for K 2 x J Tables. **Biometrics**, [S.L.], v. 45, n. 1, p. 183-195, mar. 1989. JSTOR. <http://dx.doi.org/10.2307/2532044>.

GRIESE, Matthias; HAUG, Melanie; HARTL, Dominik; TEUSCH, Veronika; GLÖCKNER-PAGEL, Judith; BRASCH, Frank. Hypersensitivity pneumonitis: lessons for diagnosis and treatment of a rare entity in children. **Orphanet Journal Of Rare Diseases**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 121, 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-121>.

GRIESE, Matthias; SEIDL, Elias; HENGST, Meike; REU, Simone; ROCK, Hans; ANTHONY, Gisela; KIPER, Nural; EMIRALIOĞLU, Nagehan; SNIJDERS, Deborah; GOLDBECK, Lutz. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*, [S.L.], v. 73, n. 3, p. 231-239, 22 out. 2017. **BMJ**. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210519>.

GUDMUNDSSON, Gunnar; BOSCH, Assumpció; DAVIDSON, Beverly L.; BERG, Daniel J.; HUNNINGHAKE, Gary W.. Interleukin-10 Modulates the Severity of Hypersensitivity Pneumonitis in Mice. **American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 812-818, 1 nov. 1998. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.19.5.3153>.

GUYATT, Gordon H; OXMAN, Andrew D; VIST, Gunn e; KUNZ, Regina; FALCK-YTTER, Yngve; ALONSO-COELLO, Pablo; SCHÜNEMANN, Holger J. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **Bmj**, [S.L.], v. 336, n. 7650, p. 924-926, 24 abr. 2008. **BMJ**. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.ad>.

HAO, Yuan; BATES, Samuel; MOU, Hongmei; YUN, Jeong H.; PHAM, Betty; LIU, Jiangyuan; QIU, Weiliang; GUO, Feng; MORROW, Jarrett D.; HERSH, Craig P.. Genome-Wide Association Study: functional variant rs2076295 regulates desmoplakin expression in airway epithelial cells. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 202, n. 9, p. 1225-1236, 1 nov. 2020. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201910-1958oc>.

HANCOCK, Laura A.; HENNESSY, Corinne E.; SOLOMON, George M.; DOBRINSKIKH, Evgenia; ESTRELLA, Alani; HARA, Naoko; HILL, David B.; KISSNER, William J.; MARKOVETZ, Matthew R.; VILLALON, Diane E. Grove. Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice. **Nature Communications**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 0, dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-07768-9>.

HANZAWA, Satoshi; TATEISHI, Tomoya; ISHIZUKA, Masahiro; INOUE, Yukihiisa; HONDA, Takayuki; KAWAHARA, Tatsuo; TOMITA, Makoto; MIYAZAKI, Yasunari. Changes in serum KL-6 levels during short-term strict antigen avoidance are associated with the prognosis of patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis

caused by avian antigens. **Respiratory Investigation**, [S.L.], v. 58, n. 6, p. 457-464, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2020.05.007>.

HIGGINS, Julian P. T.; THOMPSON, Simon G.; SPIEGELHALTER, David J.. A re-evaluation of random-effects meta-analysis. **Journal Of The Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)**, [S.L.], v. 172, n. 1, p. 137-159, jan. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-985x.2008.00552.x>.

HIGUCHI, T.; SEKI, N.; KAMIZONO, S.; YAMADA, A.; KIMURA, A.; KATO, H.; ITOH, K.. Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  gene in Japanese. **Tissue Antigens**, [S.L.], v. 51, n. 6, p. 605-612, jun. 1998. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.1998.tb03002.x>.

HILL, M R. Promoter variants in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 (TIMP-3) protect against susceptibility in pigeon breeders' disease. **Thorax**, [S.L.], v. 59, n. 7, p. 586-590, 1 jul. 2004. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2003.012690>.

HUMBERT-CLAUDE, Marie; DUC, D.; DWIR, D.; THIAREN, L.; VON TOBEL, J. Sandström; BEGKA, C.; LEGUEUX, F.; VELIN, D.; MAILLARD, M. H.; DO, K. Q.. Tollip, an early regulator of the acute inflammatory response in the substantia nigra. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 0, dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12974-016-0766-5>.

ISHIGURO, Takashi; YASUI, Masahide; NAKADE, Yusuke; KIMURA, Hideharu; KATAYAMA, Nobuyuki; KASAHARA, Kazuo; FUJIMURA, Masaki. Extrinsic Allergic Alveolitis with Eosinophil Infiltration Induced by 1,1,1,2-Tetrafluoroethane (HFC-134a): a case report. **Internal Medicine**, [S.L.], v. 46, n. 17, p. 1455-1457, 2007. Japanese Society of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0185>.

JEONG, Yeon Joo; LEE, Kyung Soo; CHUNG, Man Pyo; HAN, JoungHo; JOHKOH, Takeshi; ICHIKADO, Kazuya. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis and Pulmonary Sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography. **Seminars In Ultrasound, Ct And Mri**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 47-58, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2013.10.006>.

JI, Yuan; BOURKE, Stephen J.; SPEARS, Mark; WAIN, Louise V.; BOYD, Gavin; LYNCH, Phillip P.; CUNNINGHAM, Matthew; BOYD, Kenneth; DONNELLY, Iona; KOHNO, Nobuoki. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) is a pathophysiological biomarker of early-stage acute hypersensitivity pneumonitis among pigeon fanciers. **Clinical & Experimental Allergy**, [S.L.], v. 50, n. 12, p. 1391-1399, 4 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cea.13744>.

JIANG, Zhiqiang; LAO, Taotao; QIU, Weiliang; POLVERINO, Francesca; GUPTA, Kushagra; GUO, Feng; MANCINI, John D.; NAING, Zun Zar Chi; CHO, Michael H.; CASTALDI, Peter J.. A Chronic Obstructive Pulmonary Disease Susceptibility Gene, FAM13A, Regulates Protein Stability of  $\beta$ -Catenin. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 194, n. 2, p. 185-197, 15 jul. 2016. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201505-0999oc>.

JOHANNSON, Kerri A.; BARNES, Hayley; BELLANGER, Anne-Pauline; DALPHIN, Jean-Charles; PÉREZ, Evans R. Fernández; FLAHERTY, Kevin R.; HUANG, Yuh-Chin T.; JONES, Kirk D.; KAWANO-DOURADO, Leticia; KENNEDY, Kevin. Exposure Assessment Tools for Hypersensitivity Pneumonitis. An Official American Thoracic Society Workshop Report. **Annals Of The American Thoracic Society**, [S.L.], v. 17, n. 12, p. 1501-1509, dez. 2020. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.202008-942st>.

KANY, Shinwan; VOLLRATH, Jan Tilmann; RELJA, Borna. Cytokines in Inflammatory Disease. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 23, p. 6008, 28 nov. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20236008>.

KATAYANAGI, Shinji; SETOGUCHI, Yasuhiro; KITAGAWA, Sayoko; OKAMOTO, Tsukasa; MIYAZAKI, Yasunari. Alternative Gene Expression by TOLLIP Variant Is Associated With Lung Function in Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. **Chest**, [S.L.], v. 161, n. 2, p. 458-469, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.08.052>.

KERN, Ryan M.; SINGER, Jonathan P.; KOTH, Laura; MOONEY, Joshua; GOLDEN, Jeff; HAYS, Steven; GREENLAND, John; WOLTERS, Paul; GHIO, Emily; JONES, Kirk D.. Lung Transplantation for Hypersensitivity Pneumonitis. **Chest**, [S.L.], v. 147, n. 6, p. 1558-1565, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1543>.

KITAMURA, A.; HASEGAWA, G.; OBAYASHI, H.; KAMIUCHI, K.; ISHII, M.; YANO, M.; TANAKA, T.; YAMAGUCHI, M.; SHIGETA, H.; OGATA, M.. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promotor region and the progression of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes. **Diabetic Medicine**, [S.L.], v. 19, n. 12, p. 1000-1005, dez. 2002. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00844.x>.

KLEIN, Jan; SATO, Akie. The HLA System. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 343, n. 10, p. 702-709, 7 set. 2000. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200009073431006>.

KOKKARINEN, Jouko; HANNU, Tukiainen; TERHO, Erkki O.. Mortality Due to Farmer's Lung in Finland. **Chest**, [S.L.], v. 106, n. 2, p. 509-512, ago. 1994. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.106.2.509>.

KONDOH, Kyoko; USUI, Yutaka; OHTANI, Yoshio; INASE, Naohiko; MIYAKE, Shuji; YOSHIZAWA, Yasuyuki. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in hypersensitivity pneumonitis. **J Med Dent Sci**, [S.L.], v. 1, n. 53, p. 75-83, mar. 2006.

KOSCHEL, Dirk; STARK, Wolfram; KARMANN, Fritz; SENNEKAMP, Jochen; MÜLLER-WENING, Dietrich. Extrinsic allergic alveolitis caused by misting fountains. **Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 99, n. 8, p. 943-947, ago. 2005. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2005.01.004>.

KOTAS, Maya E.; MEDZHITOV, Ruslan. Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility. **Cell**, [S.L.], v. 160, n. 5, p. 816-827, fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.010>.

KUPELI, Elif; KARNAK, Demet; SAK, Serpil Dizbay; KAYACAN, Oya. Hazards of the 'Hard Cash': hypersensitivity pneumonitis. **Canadian Respiratory Journal**, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 102-105, 2010. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/712075>.

KURITZ, S J; LANDIS, J R; KOCH, G G. A General Overview of Mantel-Haenszel Methods: applications and recent developments. **Annual Review Of Public Health**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 123-160, maio 1988. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pu.09.050188.001011>.

LACASSE, Yves; SELMAN, Moises; COSTABEL, Ulrich; DALPHIN, Jean-Charles; ANDO, Masayuki; MORELL, Ferran; ERKINJUNTTI-PEKKANEN, Riitta; MÜLLER, Nestor; COLBY, Thomas V.; SCHUYLER, Mark. Clinical Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. **American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 168, n. 8, p. 952-958, 15 out. 2003. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200301-137oc>.

LACASSE, Yves; SELMAN, Moises; COSTABEL, Ulrich; DALPHIN, Jean-Charles; MORELL, Ferran; ERKINJUNTTI-PEKKANEN, Riitta; MUELLER, Nestor L.; COLBY, Thomas V.; SCHUYLER, Mark; JOMPHE, Valérie. Classification of Hypersensitivity Pneumonitis. **International Archives Of Allergy And Immunology**, [S.L.], v. 149, n. 2, p. 161-166, 2009. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000189200>.

LALANCETTE, Marc; CARRIER, Guy; LAVIOLETTE, Michel; FERLAND, Sylvie; RODRIQUE, Jean; BÉGIN, Raymond; CANTIN, André; CORMIER, Yvon. Farmer's Lung: Long-term Outcome and Lack of Predictive Value of Bronchoalveolar Lavage Fibrosing Factors. **American Review of Respiratory Disease**, [S.L.], v. 1, n. 148, p. 216-221, jul. 1993.

LAWSON, Peter R.; REID, Kenneth B. M.. The roles of surfactant proteins A and D in innate immunity. **Immunological Reviews**, [S.L.], v. 173, n. 1, p. 66-78, fev. 2000. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-065x.2000.917308.x>.

LEE, In Hee; KANG, Gun Woo; KIM, Kyung Chan. Hypersensitivity pneumonitis associated with azathioprine therapy in a patient with granulomatosis with polyangiitis. **Rheumatology International**, [S.L.], v. 36, n. 7, p. 1027-1032, 7 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-016-3489-0>.

LESIAK, Aleksandra; ZAKRZEWSKI, Marcin; PRZYBYŁOWSKA, Karolina; ROGOWSKI-TYLMAN, Michał; WOZNIACKA, Anna; NARBUTT, Joanna. Atopic dermatitis patients carrying G allele in -1082 G/A IL-10 polymorphism are predisposed to higher serum concentration of IL-10. **Archives Of Medical Science**, [S.L.], v. 6, p. 1239-1243, 2014. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2014.47833>.

LEY, Brett; A NEWTON, Chad; ARNOULD, Isabel; ELICKER, Brett M; HENRY, Travis s; VITTINGHOFF, Eric; A GOLDEN, Jeffrey; JONES, Kirk D; BATRA, Kiran; TORREALBA, Jose. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control



study. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 5, n. 8, p. 639-647, ago. 2017. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30216-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30216-3).

LEY, Brett; TORGERSON, Dara G.; OLDHAM, Justin M.; ADEGUNSOYE, Ayodeji; LIU, Shuo; LI, Jie; ELICKER, Brett M.; HENRY, Travis S.; GOLDEN, Jeffrey A.; JONES, Kirk D.. Rare Protein-Altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 200, n. 9, p. 1154-1163, 1 nov. 2019. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201902-0360oc>.

MACHADO, Fernanda Dapper; FERREIRA, Fernanda Vargas; CAPP, Edison; NIENOV, Otto Henrique. Estudos secundários: revisão sistemática e metanálise. In: CAPP, Edison; NIENOV, Otto Henrique (org.). **Epidemiologia aplicada básica**. Porto Alegre: Ufgrs, 2021. p. 63-129.

MAGON, Pushpendra. Reversible Lung Disease Due to Abundant Use of Talcum Powder. **The Indian Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 79, n. 10, p. 1383-1383, 2 mar. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-012-0713-0>.

MANTEL, Nathan; HAENSZEL, William. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. **Journal Of The National Cancer Institute**, [S.L.], v. 4, n. 22, p. 719-748, abr. 1959.

MARTINEZ, Fernando J.; COLLARD, Harold R.; PARDO, Annie; RAGHU, Ganesh; RICHELDI, Luca; SELMAN, Moises; SWIGRIS, Jeffrey J.; TANIGUCHI, Hiroyuki; WELLS, Athol U.. Idiopathic pulmonary fibrosis. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 0, 20 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.74>.

MARTINS, Mariana Bonjiorno; MARCELLO, Marjory Alana; BATISTA, Fernando de Assis; PERES, Karina Colombero; MENEGHETTI, Murilo; ETCHEBEHERE, Elba Cristina Sá de Camargo; ASSUMPCÃO, Ligia Vera Montali da; WARD, Laura Sterian. Polymorphisms in IL-2 and IL-6R increase serum levels of the respective interleukins in differentiated thyroid cancer. **Meta Gene**, [S.L.], v. 23, p. 100621, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2019.100621>.

MATESANZ, Fuencisla; FEDETZ, Maria; LEYVA, Laura; DELGADO, Concepción; FERNÁNDEZ, Oscar; ALCINA, Antonio. Effects of the multiple sclerosis associated -330 promoter polymorphism in IL2 allelic expression. **Journal Of Neuroimmunology**, [S.L.], v. 148, n. 1-2, p. 212-217, mar. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.12.001>.

MATHAI, Susan K.; PEDERSEN, Brent S.; SMITH, Keith; RUSSELL, Pamela; SCHWARZ, Marvin I.; BROWN, Kevin K.; STEELE, Mark P.; LOYD, James E.; CRAPO, James D.; SILVERMAN, Edwin K.. Desmoplakin Variants Are Associated with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 193, n. 10, p. 1151-1160, 15 maio 2016. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201509-1863oc>.

MCGRAW, Matthew D.; HOUSER, Grace H.; GALAMBOS, Csaba; WARTCHOW, Eric P.; STILLWELL, Paul C.; WEINMAN, Jason P.. Marijuana medusa: the many pulmonary faces of marijuana inhalation in adolescent males. **Pediatric Pulmonology**, [S.L.], v. 53, n. 12, p. 1619-1626, 23 out. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24171>.

MEDZHITOV, Ruslan. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. **Cell**, [S.L.], v. 140, n. 6, p. 771-776, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>.

MENG, Xiao-Ming; NIKOLIC-PATERSON, David J.; LAN, Hui Yao. TGF- $\beta$ : the master regulator of fibrosis. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 325-338, 25 abr. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.48>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE**: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

MIYAZAKI, Yasunari; TATEISHI, Tomoya; AKASHI, Takumi; OHTANI, Yoshio; INASE, Naohiko; YOSHIKAWA, Yasuyuki. Clinical predictors and histologic appearance of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. **Chest**, N.I, v. 6, n. 134, p. 1265-1270, dez. 2008.

MIYAZOE, Seiji; HAMASAKI, Keisuke; NAKATA, Keisuke; KAJIYA, Yuji; KITAJIMA, Kayo; NAKAO, Kazuhiko; DAIKOKU, Manabu; YATSUHASHI, Hiroshi; KOGA, Michiaki; YANO, Michitami. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. **The American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 97, n. 8, p. 2086-2092, ago. 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05926.x>.

MOHR, Lawrence C. Hypersensitivity pneumonitis. **Current Opinion In Pulmonary Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 401-411, set. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000135675.95674.29>.

MORGAN, Rebecca L.; WHALEY, Paul; THAYER, Kristina A.; SCHÜNEMANN, Holger J.. Identifying the PECO: a framework for formulating good questions to explore the association of environmental and other exposures with health outcomes. **Environment International**, [S.L.], v. 121, p. 1027-1031, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.015>.

MORISSET, Julie; JOHANNSON, Kerri A.; JONES, Kirk D.; WOLTERS, Paul J.; COLLARD, Harold R.; WALSH, Simon L. F.; LEY, Brett; ANTONIOU, Katerina M.; ASSAYAG, Deborah; BEHR, Juergen. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An International Modified Delphi Survey. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 197, n. 8, p. 1036-1044, 15 abr. 2018. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201710-1986oc>.

MOOLA, Sandeep; MUNN, Zachary; TUFANARU, Catalin; AROMATARIS, Edoardo; SEARS, Kim; SFETC, Raluca; CURRIE, Marian; LISY, Karolina; QURESHI, Rubab; MATTIS, Patrick. Chapter 7: Systematic Reviews of Etiology and Risk. **JBIM Manual For Evidence Synthesis**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 2-5, jun. 2020. <http://dx.doi.org/10.46658/jbimes-20-08>.

MORTON, Ronald; BROOKS, Michelle; EID, Nemr. Hypersensitivity Pneumonitis in a Child Associated with Direct Inhalation Exposure of an Insect Repellent Containing DEET. **Pediatric Asthma, Allergy & Immunology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 44-50, mar. 2006. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/pai.2006.19.44>.

NADERI, Mohammad; HASHEMI, Mohammad; AMININIA, Shadi. Association of TAP1 and TAP2 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis. Iranian **Journal Of Allergy Asthma And Immunology**, [S.L.], v. 1, n. 15, p. 62-68, fev. 2016.

NAGASE, H; VISSE, R; MURPHY, G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Cardiovascular Research**, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 562-573, 15 fev. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>.

NAIR, Nisha; HURLEY, Matthew; GATES, Simon; DAVIES, Patrick; CHEN, I-Ling; TODD, Ian; FAIRCLOUGH, Lucy; BUSH, Andrew; BHATT, Jayesh Mahendra. Life-threatening hypersensitivity pneumonitis secondary to e-cigarettes. **Archives Of Disease In Childhood**, [S.L.], v. 105, n. 11, p. 1114-1116, 11 nov. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2019-317889>.

NAQIBULLAH, Matiullah; SHAKER, Saher B.; BACH, Karen S.; BENDSTRUP, Elisabeth. Rituximab-induced interstitial lung disease: five case reports. **European Clinical Respiratory Journal**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 27178, 1 jan. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3402/ecrj.v2.27178>.

NETEA, Mihai G; BALKWILL, Frances; CHONCHOL, Michel; COMINELLI, Fabio; DONATH, Marc y; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos J; GOLENBOCK, Douglas; GRESNIGT, Mark s; HENEKA, Michael T; HOFFMAN, Hal M. A guiding map for inflammation. **Nature Immunology**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 826-831, 19 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3790>.

NEWTON, Chad A.; BATRA, Kiran; TORREALBA, Jose; KOZLITINA, Julia; GLAZER, Craig S.; ARAVENA, Carlos; MEYER, Keith; RAGHU, Ganesh; COLLARD, Harold R.; GARCIA, Christine Kim. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 48, n. 6, p. 1710-1720, 18 ago. 2016. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00308-2016>.

NOGUEIRA, R.; MELO, N.; BASTOS, H. Novais e; MARTINS, N.; DELGADO, L.; MORAIS, A.; MOTA, P.C.. Hypersensitivity pneumonitis: Antigen diversity and disease implications. **Pulmonology Journal**, [S.L.], v. 2, n. 25, p. 97-108, abr. 2019.

NOSOTTI, Mario; LEIVA-JUAREZ, Miguel; D'OVIDIO, Frank; VAN RAEMDONCK, Dirk; CEULEMANS, Laurens; KESHAVJEE, Shaf; RACKAUSKAS, Mindaugas; PALADINI, Piero; LUZZI, Luca; CASADO, Paula Moreno. Survival After Lung Transplantation for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: results from a large international cohort study. **Transplant International**, [S.L.], v. 352, n. 1, p. 1-2, 31 mar. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/ti.2022.10450>.

OHTANI, Y. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. an application of the 2002 ats/ers consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. **Thorax**, [S.L.], v. 60, n. 8, p. 665-671, 1 ago. 2005. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.027326>.

OJANGUREN, Iñigo; MORELL, Ferran; RAMÓN, María-Antonia; VILLAR, Ana; ROMERO, Christian; CRUZ, María Jesús; MUÑOZ, Xavier. Long-term outcomes in chronic hypersensitivity pneumonitis. **Allergy**, [S.L.], v. 74, n. 5, p. 944-952, 13 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/all.13692>.

OKAMOTO, Tsukasa; MIYAZAKI, Yasunari; TOMITA, Makoto; TAMAOKA, Meiyo; INASE, Naohiko. A Familial History of Pulmonary Fibrosis in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. **Respiration**, [S.L.], v. 85, n. 5, p. 384-390, 9 jun. 2012. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000338123>.

OKAMOTO, Tsukasa et al. Nationwide epidemiological survey of chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan. **Respir Investig.**, N. I, v. 3, n. 51, p. 191-199, set. 2013.

OLIVEIRA, R. K. F.; PEREIRA, C. A. C.; RAMOS, R. P.; FERREIRA, E. V. M.; MESSINA, C. M. S.; KURANISHI, L. T.; GIMENEZ, A.; CAMPOS, O.; SILVA, C. M. C.; OTA-ARAKAKI, J. S.. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 44, n. 2, p. 415-424, 17 abr. 2014. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00010414>.

ORGEIG, Sandra; HIEMSTRA, Pieter S.; VELDHUIZEN, Edwin J.A.; CASALS, Cristina; CLARK, Howard W.; HACZKU, Angela; KNUDSEN, Lars; POSSMAYER, Fred. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, [S.L.], v. 173, p. 43-54, ago. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2010.04.023>.

OTERA, Hiroshi; TADA, Kimihide; SAKURAI, Toshiyasu; HASHIMOTO, Kimio; IKEDA, Akihiko. Hypersensitivity Pneumonitis Associated with Inhalation of Catechin-Rich Green Tea Extracts. **Respiration**, [S.L.], v. 82, n. 4, p. 388-392, 2011. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000324450>.

PAGE, Matthew J; MCKENZIE, Joanne e; BOSSUYT, Patrick M; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy C; MULROW, Cynthia D; SHAMSEER, Larissa; TETZLAFF, Jennifer M; A AKL, Elie; BRENNAN, Sue e. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**, [S.L.] p. 71-75, 29 mar. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PATEL, Ashok M.; RYU, Jay H.; REED, Charles E.. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 108, n. 5, p. 661-670, nov. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.119570>.

PAWLOWSKI, A.. Lung disease looked like Covid-19, but was reaction to birds. Disponível em: <https://www.today.com/health/lung-disease-looked-covid-19-was-reaction-birds-t2190> 15. Acesso em: 15 set. 2022.

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 775-778, dez. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742014000400021>.

PÉREZ, Evans R. Fernández; KONG, Amanda M.; RAIMUNDO, Karina; KOELSCH, Tilman L.; KULKARNI, Rucha; COLE, Ashley L.. Epidemiology of Hypersensitivity Pneumonitis among an Insured Population in the United States: a claims-based cohort analysis. **Annals Of The American Thoracic Society**, [S.L.], v. 15, n. 4, p. 460-469, abr. 2018. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201704-288oc>

PÉREZ, Evans R. Fernández; TRAVIS, William D.; LYNCH, David A.; BROWN, Kevin K.; JOHANNSON, Kerri A.; SELMAN, Moisés; RYU, Jay H.; WELLS, Athol U.; HUANG, Yuh-Chin Tony; PEREIRA, Carlos A.C.. Executive Summary. **Chest**, [S.L.], v. 160, n. 2, p. 595-615, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.067>.

PÉREZ, Evans R. Fernández; SWIGRIS, Jeffrey J.; FORSSÉN, Anna V.; TOURIN, Olga; SOLOMON, Joshua J.; HUIE, Tristan J.; OLSON, Amy L.; BROWN, Kevin K.. Identifying an Inciting Antigen Is Associated With Improved Survival in Patients With Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. **Chest**, [S.L.], v. 144, n. 5, p. 1644-1651, nov. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2685>.

PETERSEN, Helen J.; SMITH, Andrew M.. The Role of the Innate Immune System in Granulomatous Disorders. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 4, p. 0, 2013. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00120>.

QUIRCE, S.; VANDENPLAS, O.; CAMPO, P.; CRUZ, M. J.; BLAY, F. de; KOSCHEL, D.; MOSCATO, G.; PALA, G.; RAULF, M.; SASTRE, J.. Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper. **Allergy**, [S.L.], v. 71, n. 6, p. 765-779, 11 mar. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12866>.

RAGHU, Ganesh; REMY-JARDIN, Martine; RYERSON, Christopher J.; MYERS, Jeffrey L.; KREUTER, Michael; VASAKOVA, Martina; BARGAGLI, Elena; CHUNG, Jonathan H.; COLLINS, Bridget F.; BENDSTRUP, Elisabeth. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 202, n. 3, p. 36-69, 1 ago. 2020. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202005-2032st>.

RAMAKRISHNAN, Lalita. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 352-366, 20 abr. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3211>.

REED, Charles; SOSMAN, Abe; BARBEE, Robert. "Pigeon-breeder's lung: a newly observed interstitial pulmonary disease." **Jama**, N.I., v. 4, n. 193, p. 261-265, jul. 1965.

REICH, Jerome M.. Chirping Rales in Bird-Fancier's Lung. **Chest**, [S.L.], v. 104, n. 1, p. 326-327, jul. 1993. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.104.1.326b>.

RICHERSON, H; BERNSTEIN, I; FINK, J; HUNNINGHAKE, G; NOVEY, H; REED, C; SALVAGGIO, J; SCHUYLER, M; SCHWARTZ, H; STECHSCHULTE, D. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis Report of the Subcommittee on Hypersensitivity Pneumonitis. **Journal Of Allergy And Clinical Immunology**, [S.L.], v. 84, n. 5, p. 839-844, nov. 1989. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90349-7](http://dx.doi.org/10.1016/0091-6749(89)90349-7).

RIDLEY, Caroline; THORNTON, David J.. Mucins: the frontline defence of the lung. **Biochemical Society Transactions**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 1099-1106, 28 ago. 2018. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bst20170402>.

RITTIG, Anne Hald; HILBERG, Ole; IBSEN, Rikke; LØKKE, Anders. Incidence, comorbidity and survival rate of hypersensitivity pneumonitis: a national population-based study. **Erj Open Research**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 00259-2018, out. 2019. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00259-2018>.

ROCHE, Paul A.; CRESSWELL, Peter. Antigen Processing and Presentation Mechanisms in Myeloid Cells. **Microbiology Spectrum**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 0, 6 maio 2016. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.mchd-0008-2015>.

RYŚ, Przemysław; WŁADYSIUK, Magdalena; SKRZEKOWSKA-BARAN, Iwona; MAŁECKI, Maciej T. Review articles, systematic reviews and meta-analyses: which can be trusted? **Pol Arch Med Wewn**, [S.L.], v. 3, n. 119, p. 148-156, mar. 2009.

SAHIN, Hakan; BROWN, Kevin K.; CURRAN-EVERETT, Douglas; HALE, Valerie; COOL, Carlyne D.; VOURLEKIS, Jason S.; LYNCH, David A.. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: ct features-comparison with pathologic evidence of fibrosis and survival. **Radiology**, [S.L.], v. 244, n. 2, p. 591-598, ago. 2007. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2442060640>.

SANCHEZ-GONZALEZ, Marcos A.; MOSKOWITZ, Dave; ISSUREE, Priya D.; YATZKAN, George; RIZVI, Syed A. A.; DAY, Kenneth. A Pathophysiological Perspective on COVID-19's Lethal Complication: from viremia to hypersensitivity pneumonitis-like immune dysregulation. **Infection & Chemotherapy**, [S.L.], v. 52, n.

3, p. 335, 2020. Korean Society of Infectious Diseases and Korean Society for Chemotherapy. <http://dx.doi.org/10.3947/ic.2020.52.3.335>.

SANTIAGO-RUIZ; BUENDÍA-ROLDÁN; PÉREZ-RUBIO; AMBROCIO-ORTIZ; MEJÍA; MONTAÑO; FALFÁN-VALENCIA. MMP2 Polymorphism Affects Plasma Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 Levels, and Correlates with the Decline in Lung Function in Hypersensitivity Pneumonitis Positive to Autoantibodies Patients. **Biomolecules**, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 574, 5 out. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom9100574>.

SCHAAF, Bernhard M.; SEITZER, Ulrike; PRAVICA, Vera; ARIES, Sven P.; ZABEL, Peter. Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$  - 308 Promoter Gene Polymorphism and Increased Tumor Necrosis Factor Serum Bioactivity in Farmer's Lung Patients. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 163, n. 2, p. 379-382, 1 fev. 2001. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.2002062>.

SCHUYLER, Mark; GOTT, Katherine; CHERNE, Amy. Mediators of hypersensitivity pneumonitis. **Journal Of Laboratory And Clinical Medicine**, [S.L.], v. 136, n. 1, p. 29-38, jul. 2000. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1067/mlc.2000.107694>.

SCOTTO, Riccardo; PINCHERA, Biagio; PERNA, Francesco; ATRIPALDI, Lidia; GIACCONE, Agnese; SEQUINO, Davide; ZAPPULO, Emanuela; SARDANELLI, Alessia; MORIELLO, Nicola Schiano; STANZIOLA, Anna. Serum KL-6 Could Represent a Reliable Indicator of Unfavourable Outcome in Patients with COVID-19 Pneumonia. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 2078, 20 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18042078>.

SELMAN, Moisés; PARDO, Annie; KING, Talmadge E.. Hypersensitivity Pneumonitis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 186, n. 4, p. 314-324, 15 ago. 2012. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0513ci>.

SELMAN, Moises; PARDO, Annie; BARRERA, Lourdes; ESTRADA, Andrea; WATSON, Susan R.; WILSON, Keith; AZIZ, Natasha; KAMINSKI, Naftali; ZLOTNIK, Albert. Gene Expression Profiles Distinguish Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Hypersensitivity Pneumonitis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 173, n. 2, p. 188-198, 15 jan. 2006. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200504-644oc>.

SEMA, Manabu; MIYAZAKI, Yasunari; TSUTSUI, Toshiharu; TOMITA, Makoto; EISHI, Yoshinobu; INASE, Naohiko. Environmental levels of avian antigen are relevant to the progression of chronic hypersensitivity pneumonitis during antigen avoidance. **Immun Inflamm Dis**, N.I, v. 1, n. 6, p. 154-162, mar. 2018.

SFORZA, Gian Galeazzo Riario; MARINOU, Androula. Hypersensitivity pneumonitis: a complex lung disease. **Clinical And Molecular Allergy**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 0, 7 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12948-017-0062-7>.

SHAH, Kabeer K.; PRITT, Bobbi S.; ALEXANDER, Mariam P.. Histopathologic review of granulomatous inflammation. **Journal Of Clinical Tuberculosis And Other Mycobacterial Diseases**, [S.L.], v. 7, p. 1-12, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jctube.2017.02.001>.

SHANLEY, T P; PETERS, J L; JONES, M L; CHENSUE, S W; KUNKEL, S L; A WARD, P. Regulatory effects of endogenous interleukin-1 receptor antagonist protein in immunoglobulin G immune complex-induced lung injury. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 97, n. 4, p. 963-970, 15 fev. 1996. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci118520>.

SHARMA, S; GHOSH, B; SHARMA, S K. Association of TNF polymorphisms with sarcoidosis, its prognosis and tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  levels in Asian Indians. **Clinical And Experimental Immunology**, [S.L.], v. 151, n. 2, p. 251-259, 6 dez. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03564.x>.

SIDDAWAY, Andy P.; WOOD, Alex M.; HEDGES, Larry V.. How to Do a Systematic Review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. **Annual Review Of Psychology**, [S.L.], v. 70, n. 1, p. 747-770, 4 jan. 2019. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102803>.

SIMONIAN, Philip L.; ROARK, Christina L.; WEHRMANN, Fabian; LANHAM, Allison K.; VALLE, Fernando Diaz del; BORN, Willi K.; O'BRIEN, Rebecca L.; FONTENOT, Andrew P.. Th17-Polarized Immune Response in a Murine Model of Hypersensitivity Pneumonitis and Lung Fibrosis. **The Journal Of Immunology**, [S.L.], v. 182, n. 1, p. 657-665, 23 dez. 2008. The American Association of Immunologists. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.182.1.657>.

SINDHU, Sardar; AKHTER, Nadeem; WILSON, Ajit; THOMAS, Reeby; AREFANIAN, Hossein; MADHOUN, Ashraf Al; AL-MULLA, Fahd; AHMAD, Rasheed. MIP-1 $\alpha$  Expression Induced by Co-Stimulation of Human Monocytic Cells with Palmitate and TNF- $\alpha$  Involves the TLR4-IRF3 Pathway and Is Amplified by Oxidative Stress. **Cells**, [S.L.], v. 9, n. 8, p. 1799, 29 jul. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells9081799>.

SINGH, Sheetu; COLLINS, Bridget F.; BAIRWA, Mohan; JOSHI, Jyotsna M.; TALWAR, Deepak; SINGH, Nishtha; SAMARIA, Jai K.; MANGAL, Daya K.; SINGH, Virendra; RAGHU, Ganesh. Hypersensitivity pneumonitis and its correlation with ambient air pollution in urban India. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 1801563, 31 jan. 2019. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01563-2018>.

SINGH, Sheetu; COLLINS, Bridget F.; SHARMA, Bharat B.; JOSHI, Jyotsna M.; TALWAR, Deepak; KATIYAR, Sandeep; SINGH, Nishtha; HO, Lawrence; SAMARIA, Jai Kumar; BHATTACHARYA, Parthasarathi. Interstitial Lung Disease in India. Results of a Prospective Registry. **American Journal Of Respiratory And Critical**



**Care Medicine**, [S.L.], v. 195, n. 6, p. 801-813, 15 mar. 2017. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201607-1484oc>.

SOLAYMANI-DODARAN, M.; WEST, J.; SMITH, C.; HUBBARD, R.. Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population. **Qjm**, [S.L.], v. 100, n. 4, p. 233-237, 17 fev. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcm008>.

SOMMERFELD, Casey G.; WEINER, Daniel J.; NOWALK, Andrew; LARKIN, Allyson. Hypersensitivity Pneumonitis and Acute Respiratory Distress Syndrome From E-Cigarette Use. **Pediatrics**, [S.L.], v. 141, n. 6, p. 1-2, 17 maio 2018. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-3927>.

SONG, Young Goo; SHIN, Hyoung-Shik. COVID-19, A Clinical Syndrome Manifesting as Hypersensitivity Pneumonitis. **Infection & Chemotherapy**, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 110, 2020. Korean Society of Infectious Diseases and Korean Society for Chemotherapy. <http://dx.doi.org/10.3947/ic.2020.52.1.110>.

STERNE, J. A. C.; SUTTON, A. J.; IOANNIDIS, J. P. A.; TERRIN, N.; JONES, D. R.; LAU, J.; CARPENTER, J.; RUCKER, G.; HARBORD, R. M.; SCHMID, C. H.. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. **Bmj**, [S.L.], v. 343, n. 221, p. 4002, 22 jul. 2011. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d4002>.

TAM, Anthony; LECLAIR, Pascal; LI, Ling Vicky; YANG, Chen X.; LI, Xuan; WITZIGMANN, Dominik; KULKARNI, Jayesh A.; HACKETT, Tillie-Louise; DORSCHIED, Delbert R.; SINGHERA, Gurpreet K.. FAM13A as potential therapeutic target in modulating TGF- $\beta$ -induced airway tissue remodeling in COPD. **American Journal Of Physiology-Lung Cellular And Molecular Physiology**, [S.L.], v. 321, n. 2, p. 377-391, 1 ago. 2021. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00477.2020>.

TAMOUZA, Ryad; KRISHNAMOORTHY, Rajagopal; LEBOYER, Marion. Understanding the genetic contribution of the human leukocyte antigen system to common major psychiatric disorders in a world pandemic context. **Brain, Behavior, And Immunity**, [S.L.], v. 91, p. 731-739, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.033>.

TANAKA, Yuko; SHIRAI, Toshihiro; ENOMOTO, Noriyuki; ASADA, Kazuhiro; OYAMA, Yoshiyuki; SUDA, Takafumi. Occupational hypersensitivity pneumonitis in a green tea manufacturer. **Respirology Case Reports**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 0, 31 mar. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/rcr2.152>.

TAWFIK, Gehad Mohamed; DILA, Kadek Agus Surya; MOHAMED, Muawia Yousif Fadlelmola; TAM, Dao Ngoc Hien; KIEN, Nguyen Dang; AHMED, Ali Mahmoud; HUY, Nguyen Tien. A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. **Tropical Medicine And Health**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 1-2, 1 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s41182-019-0165-6>.

TERWIEL, Michelle; BORIE, Raphael; CRESTANI, Bruno; GALVIN, Liam; BONELLA, Francesco; FABRE, Aurelie; FROIDURE, Antoine; GRIESE, Matthias; GRUTTERS, Jan C.; JOHANNSON, Kerri. Genetic testing in interstitial lung disease: an international survey. **Respirology**, [S.L.], v. 27, n. 9, p. 747-757, 2 jun. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.14303>.

The Cochrane Collaboration. RevMan 5. 2019. Disponível em: <<https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>>

THOMAS, James; KNEALE, Dylan; MCKENZIE, Joanne e; BRENNAN, Sue e; BHAUMIK, Soumyadeep. Chapter 2: Determining the scope of the review and the questions it will address. In: JULIAN HIGGINS (ed.). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. [S.L]: Cochrane, 2022.

THOMEER, Michiel et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. **European Respiratory Journal**, Uk, v. 18, n. 32, p. 114-118, jan. 2001.

VAN TOORN, D. W.. Coffee worker's lung: a new example of extrinsic allergic alveolitis. **Thorax**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 399-405, 1 jul. 1970. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.25.4.399>.

VASAKOVA, Martina; MORELL, Ferran; WALSH, Simon; LESLIE, Kevin; RAGHU, Ganesh. Hypersensitivity Pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 196, n. 6, p. 680-689, 15 set. 2017. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201611-2201pp>.

VASSAR, Matt; ATAKPO, Paul; KASH, Melissa J.. Manual search approaches used by systematic reviewers in dermatology. **Journal Of The Medical Library Association**, [S.L.], v. 104, n. 4, 5 jan. 2017. University Library System, University of Pittsburgh. <http://dx.doi.org/10.5195/jmla.2016.145>.

VIRDEE, Gursharan; BLEASDALE, John; IKRAMULLAH, Mohammed; GRAHAM-CLARKE, Emma. Sertraline-induced hypersensitivity pneumonitis. **Bmj Case Reports**, [S.L.], v. 12, n. 12, p. 1-2, dez. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-230724>.

VISSE, Robert; NAGASE, Hideaki. Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases. **Circulation Research**, [S.L.], v. 92, n. 8, p. 827-839, 2 maio 2003. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.res.0000070112.80711.3d>.

VOGELMEIER, Claus; KROMBACH, Fritz; MÜNzing, Silvia; KÖNIG, Gerhard; MAZUR, Gerti; BEINERT, Thomas; FRUHMANN, Günther. Activation of Blood Neutrophils in Acute Episodes of Farmer's Lung. **American Review Of Respiratory Disease**, [S.L.], v. 148, n. 2, p. 396-400, ago. 1993. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/148.2.396>.

WAN, Yisong Y.; FLAVELL, Richard A.. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. **Nature**, [S.L.], v. 445, n. 7129, p. 766-770, 14 jan. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05479>.

WANG, Guirong; CHRISTENSEN, Neil D.; WIGDAHL, Brian; GUTTENTAG, Susan H.; FLOROS, Joanna. Differences in N-linked glycosylation between human surfactant protein-B variants of the C or T allele at the single-nucleotide polymorphism at position 1580: implications for disease. **Biochemical Journal**, [S.L.], v. 369, n. 1, p. 179-184, 1 jan. 2003. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bj20021376>.

WARSINSKE, Hayley C.; DIFAZIO, Robert M.; LINDERMAN, Jennifer J.; FLYNN, Joanne L.; KIRSCHNER, Denise E.. Identifying mechanisms driving formation of granuloma-associated fibrosis during Mycobacterium tuberculosis infection. **Journal Of Theoretical Biology**, [S.L.], v. 429, p. 1-17, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.06.017>.

WILLIAMS, Thomas M.. Human Leukocyte Antigen Gene Polymorphism and the Histocompatibility Laboratory. **The Journal Of Molecular Diagnostics**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 98-104, ago. 2001. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1525-1578\(10\)60658-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1525-1578(10)60658-7).

WILSON, Anthony G.; SYMONS, Julian A.; MCDOWELL, Tarra L.; MCDEVITT, Hugh O.; DUFF, Gordon W.. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 94, n. 7, p. 3195-3199, abr. 1997. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.7.3195>.

WINSTONE, Tiffany; HAGUE, Cameron J.; CHURG, Andrew; WRIGHT, Joanne L.; SCHELLENBERG, Robert; RYERSON, Chris. Biopsy-proven recurrent, acute, familial hypersensitivity pneumonitis: a case report and literature review. **Respiratory Medicine Case Reports**, [S.L.], v. 24, p. 173-175, 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.05.007>.

WODA, Bruce A.. Hypersensitivity Pneumonitis: an immunopathology review. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**, [S.L.], v. 132, n. 2, p. 204-205, 1 fev. 2008. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. <http://dx.doi.org/10.5858/2008-132-204-hpair>.

WU, Chao; CHEN, Ying; YANG, Xiaohong; WANG, Wenyi; PANG, Baosen. Correlation of macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$  single gene polymorphisms with the susceptibility to pigeon breeder's lung in chinese uygur population. **Int J Clin Exp Med**, [S.L.], v. 8, n. 8, p. 13732-13739, ago. 2015.

WUYTS, Wim A.; AGOSTINI, Carlo; ANTONIOU, Katerina M.; BOUROS, Demosthenes; CHAMBERS, Rachel C.; COTTIN, Vincent; EGAN, Jim J.; LAMBRECHT, Bart N.; LORIES, Rik; PARFREY, Helen. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 41, n.

5, p. 1207-1218, 25 out. 2012. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00073012>.

WUYTS, Wim; STERCLOVA, Marina; VASAKOVA, Martina. Pitfalls in diagnosis and management of hypersensitivity pneumonitis. **Curr Opin Pulm Med**, [S.L.], v. 5, n. 21, p. 490-498, set. 2021.

YANG, Xiaohong; WU, Chao; WANG, Wenyi; PANG, B.. Correlation of IL-10 and IL-2 single gene polymorphisms with the susceptibility to pigeon breeder ' s lung in Chinese Uygur population. **Int J Clin Exp Pathol**, [S.L.], v. 10, n. 9, p. 4729-4737, jun. 2016.

YANG, Fengyong; ZHANG, Jing; YANG, Yi; RUAN, Feng; CHEN, Xinghua; GUO, Junping; ABDEL-RAZEK, Osama; ZUO, Yi Y.; WANG, Guirong. Regulatory Roles of Human Surfactant Protein B Variants on Genetic Susceptibility to Pseudomonas Aeruginosa Pneumonia-Induced Sepsis. **Shock**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 507-519, 16 dez. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000001494>.

YANG, Monica M.; WOLTERS, Paul J.. Cut from the Same Cloth: similarities between hypersensitivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 205, n. 1, p. 4-6, 1 jan. 2022. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202109-2211ed>.

YE, Qiao; NAKAMURA, Shinobu; SARRIA, Rafael; COSTABEL, Ulrich; GUZMAN, Josune. Interleukin 12, interleukin 18, and tumor necrosis factor  $\alpha$  release by alveolar macrophages: acute and chronic hypersensitivity pneumonitis. **Annals Of Allergy, Asthma & Immunology**, [S.L.], v. 102, n. 2, p. 149-154, fev. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60246-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60246-3).

YUSEFF, Maria-Isabel; PIEROBON, Paolo; REVERSAT, Anne; LENNON-DUMÉNIL, Ana-Maria. How B cells capture, process and present antigens: a crucial role for cell polarity. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 13, n. 7, p. 475-486, 25 jun. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3469>.

ZHOU, Ying; HONG, Yan; HUANG, Haihua. Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. **Kidney And Blood Pressure Research**, [S.L.], v. 41, n. 6, p. 901-910, 2016. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000452591>.

ZÚÑIGA, Joaquín; TORRES-GARCÍA, Diana; JIMENEZ, Luis; RAMÍREZ-MARTÍNEZ, Gustavo; JUÁREZ-NICOLÁS, Francisco; MUJICA, Fabiola; ROMERO, Lina T.; ACUÑA, Victor; CRUZ-LAGUNAS, Alfredo; RUÍZ-SAAVEDRA, David. PDCD1 gene polymorphisms in different Mexican ethnic groups and their role in the susceptibility to hypersensitivity pneumonitis. **Clinical Biochemistry**, [S.L.], v. 43, n. 10-11, p. 929-931, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.04.068>.

## APÊNDICE A - TODAS AS ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS

Base de dados	Estratégia de busca
<b>EMBASE</b> 359 resultados	('Alveolitis, Extrinsic Allergic'/exp OR 'Hypersensitivity Pneumonitis' OR 'Hypersensitivity Pneumonitides' OR 'Pneumonitides, Hypersensitivity' OR 'Pneumonitis, Hypersensitivity' OR 'Allergic Alveolitis, Extrinsic' OR 'Allergic Alveolitides, Extrinsic' OR 'Alveolitides, Extrinsic Allergic' OR 'Extrinsic Allergic Alveolitides' OR 'Extrinsic Allergic Alveolitis' OR 'bird fanciers lung' OR 'bird breeders lung' OR 'chemical workers lung' OR 'cheese washers lung' OR 'farmers lung' OR 'hot tub lung' OR 'japanese summer-type HP' OR 'mushroom workers lung' OR suberosis OR 'swimming pool lung' OR 'pigeon breeders lung') AND ('Polymorphism, Genetic'/exp OR 'Polymorphisms, Genetic' OR 'Genetic Polymorphism' OR 'Genetic Polymorphisms' OR 'Gene Polymorphism' OR 'Gene Polymorphisms' OR 'Polymorphism, Gene' OR 'Polymorphisms, Gene' OR 'Polymorphism (Genetics)' OR 'Polymorphisms (Genetics)' OR 'Polymorphism, Single Nucleotide'/exp OR 'Nucleotide Polymorphism, Single' OR 'Nucleotide Polymorphisms, Single' OR 'Polymorphisms, Single Nucleotide' OR 'Single Nucleotide Polymorphisms' OR SNPs OR 'Single Nucleotide Polymorphism' OR 'Polymorphism, Restriction Fragment Length'/exp OR RFLPs OR 'Restriction Fragment Length Polymorphisms' OR 'Restriction Fragment Length Polymorphism' OR RFLP OR loci OR locus OR variant OR variants OR 'genetic predisposition' OR SNP OR predictors OR biomarkers OR 'biological markers')
<b>LILACS</b> 97 resultados	“Hypersensitivity pneumonitis” OR “Extrinsic allergic alveolitis”
<b>LIVIVO</b> 159 resultados	(“Alveolitis, Extrinsic Allergic” OR “Hypersensitivity Pneumonitis” OR “Hypersensitivity Pneumonitides” OR “Pneumonitides, Hypersensitivity” OR “Pneumonitis, Hypersensitivity” OR “Allergic Alveolitis, Extrinsic” OR “Allergic Alveolitides, Extrinsic” OR “Alveolitides, Extrinsic Allergic” OR “Extrinsic Allergic Alveolitides” OR “Extrinsic Allergic Alveolitis”) AND (“Polymorphism, Genetic” OR “Polymorphisms, Genetic” OR “Genetic Polymorphism” OR “Genetic Polymorphisms” OR “Gene Polymorphism” OR “Gene Polymorphisms” OR “Polymorphism, Gene” OR “Polymorphisms, Gene” OR “Polymorphism (Genetics)” OR “Polymorphisms (Genetics)” OR “Polymorphism, Single Nucleotide” OR “Nucleotide Polymorphism, Single” OR “Nucleotide Polymorphisms, Single” OR “Polymorphisms, Single Nucleotide” OR “Single Nucleotide Polymorphisms” OR “SNPs” OR “Single Nucleotide Polymorphism” OR “Polymorphism, Restriction Fragment Length” OR “RFLPs” OR “Restriction Fragment Length Polymorphisms” OR “Restriction Fragment Length Polymorphism” OR “RFLP” OR “loci” OR “locus” OR “variant” OR “variants” OR “genetic predisposition” OR “SNP” OR “predictors” OR “biomarkers” OR “biological markers”)
<b>OPENGREY</b>	“Search functionality will be back soon.”
<b>PROQUEST</b> 4 resultados	noft ("Alveolitis, Extrinsic Allergic" OR "Hypersensitivity Pneumonitis" OR "Hypersensitivity Pneumonitides" OR "Pneumonitides, Hypersensitivity" OR "Pneumonitis, Hypersensitivity" OR "Allergic Alveolitis, Extrinsic" OR "Allergic Alveolitides, Extrinsic" OR "Alveolitides, Extrinsic Allergic" OR "Extrinsic Allergic Alveolitides" OR "Extrinsic Allergic Alveolitis" OR "bird fanciers lung" OR "bird breeders lung" OR "chemical workers lung" OR "cheese washers lung" OR "farmers lung" OR "hot tub lung" OR "japanese summer-type HP" OR "mushroom workers lung" OR suberosis OR "swimming pool lung" OR "pigeon breeders lung") AND noft ("Polymorphism, Genetic" OR "Polymorphisms, Genetic" OR "Genetic Polymorphism" OR "Genetic Polymorphisms" OR "Gene

	Polymorphism" OR "Gene Polymorphisms" OR "Polymorphism, Gene" OR "Polymorphisms, Gene" OR "Polymorphism (Genetics)" OR "Polymorphisms (Genetics)" OR "Polymorphism, Single Nucleotide" OR "Nucleotide Polymorphism, Single" OR "Nucleotide Polymorphisms, Single" OR "Polymorphisms, Single Nucleotide" OR "Single Nucleotide Polymorphisms" OR SNPs OR "Single Nucleotide Polymorphism" OR "Polymorphism, Restriction Fragment Length" OR RFLPs OR "Restriction Fragment Length Polymorphisms" OR "Restriction Fragment Length Polymorphism" OR RFLP OR loci OR locus OR variant OR variants OR "genetic predisposition" OR SNP OR predictors OR biomarkers OR "biological markers")
<b>PubMed</b> 103 resultados	"Alveolitis, Extrinsic Allergic"[MeSH Terms] OR "Hypersensitivity Pneumonitis"[All Fields] OR "Hypersensitivity Pneumonitides"[All Fields] OR "Pneumonitides, Hypersensitivity"[All Fields] OR "Pneumonitis, Hypersensitivity"[All Fields] OR "Allergic Alveolitis, Extrinsic"[All Fields] OR "Allergic Alveolitides, Extrinsic"[All Fields] OR "Alveolitides, Extrinsic Allergic"[All Fields] OR "Extrinsic Allergic Alveolitides"[All Fields] OR "Extrinsic Allergic Alveolitis"[All Fields] OR "bird fanciers lung"[All Fields] OR "bird breeders lung"[All Fields] OR "chemical workers lung"[All Fields] OR "cheese washers lung"[All Fields] OR "farmers lung"[All Fields] OR "hot tub lung"[All Fields] OR "japanese summer-type HP"[All Fields] OR "mushroom workers lung"[All Fields] OR "suberosis"[All Fields] OR "swimming pool lung"[All Fields] OR "pigeon breeders lung"[All Fields] AND "Polymorphism, Genetic"[MeSH Terms] OR "Polymorphisms, Genetic"[All Fields] OR "Genetic Polymorphism"[All Fields] OR "Genetic Polymorphisms"[All Fields] OR "Gene Polymorphism"[All Fields] OR "Gene Polymorphisms"[All Fields] OR "Polymorphism, Gene"[All Fields] OR "Polymorphisms, Gene"[All Fields] OR "Polymorphism (Genetics)"[All Fields] OR "Polymorphisms (Genetics)"[All Fields] OR "Polymorphism, Single Nucleotide"[MeSH Terms] OR "Nucleotide Polymorphism, Single"[All Fields] OR "Nucleotide Polymorphisms, Single"[All Fields] OR "Polymorphisms, Single Nucleotide"[All Fields] OR "Single Nucleotide Polymorphisms"[All Fields] OR "SNPs"[All Fields] OR "Single Nucleotide Polymorphism"[All Fields] OR "Polymorphism, Restriction Fragment Length"[MeSH Terms] OR "RFLPs"[All Fields] OR "Restriction Fragment Length Polymorphisms"[All Fields] OR "Restriction Fragment Length Polymorphism"[All Fields] OR "RFLP"[All Fields] OR "loci"[All Fields] OR "locus"[All Fields] OR "variant"[All Fields] OR "variants"[All Fields] OR "genetic predisposition"[All Fields] OR "SNP"[All Fields] OR "predictors"[All Fields] OR "biomarkers"[All Fields] OR "biological markers"[All Fields]
<b>Scholar Google</b> 100 resultados	("hypersensitivity pneumonitis" OR "extrinsic allergic alveolitis") AND ("polymorphism" OR "polymorphisms" OR "SNP" OR "variation")
<b>Scielo</b> 37 resultados	("hypersensitivity pneumonitis") OR ("extrinsic allergic alveolitis")
<b>Scopus</b> 1139 resultados	TITLE-ABS-KEY ( "Alveolitis, Extrinsic Allergic" ) OR ALL ( "Hypersensitivity Pneumonitis" ) OR ALL ( "Hypersensitivity Pneumonitides" ) OR ALL ( "Pneumonitides, Hypersensitivity" ) OR ALL ( "Pneumonitis, Hypersensitivity" ) OR ALL ( "Allergic Alveolitis, Extrinsic" ) OR ALL ( "Allergic Alveolitides, Extrinsic" ) OR ALL ( "Alveolitides, Extrinsic Allergic" ) OR ALL ( "Extrinsic Allergic Alveolitides" ) OR ALL ( "Extrinsic Allergic Alveolitis" ) OR ALL ( "bird fanciers lung" ) OR ALL ( "bird breeders lung" ) OR ALL ( "chemical workers lung" ) OR ALL ( "cheese washers lung" ) OR ALL ( "farmers lung" ) OR ALL ( "hot tub lung" ) OR ALL ( "japanese summer-type HP" ) OR ALL ( "mushroom workers lung" ) OR ALL ( "suberosis" ) OR ALL ( "swimming pool lung" ) OR ALL ( "pigeon breeders lung" ) AND

	<p>TITLE-ABS-KEY ( "Polymorphism, Genetic" ) OR ALL ( "Polymorphisms, Genetic" ) OR ALL ( "Genetic Polymorphism" ) OR ALL ( "Genetic Polymorphisms" ) OR ALL ( "Gene Polymorphism" ) OR ALL ( "Gene Polymorphisms" ) OR ALL ( "Polymorphism, Gene" ) OR ALL ( "Polymorphisms, Gene" ) OR ALL ( "Polymorphism (Genetics)" ) OR ALL ( "Polymorphisms (Genetics)" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Polymorphism, Single Nucleotide" ) OR ALL ( "Nucleotide Polymorphism, Single" ) OR ALL ( "Nucleotide Polymorphisms, Single" ) OR ALL ( "Polymorphisms, Single Nucleotide" ) OR ALL ( "Single Nucleotide Polymorphisms" ) OR ALL ( snps ) OR ALL ( "Single Nucleotide Polymorphism" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Polymorphism, Restriction Fragment Length" ) OR ALL ( rflps ) OR ALL ( "Restriction Fragment Length Polymorphisms" ) OR ALL ( "Restriction Fragment Length Polymorphism" ) OR ALL ( rflp ) OR ALL ( loci ) OR ALL ( locus ) OR ALL ( variant ) OR ALL ( variants ) OR ALL ( "genetic predisposition" ) OR ALL ( SNP ) OR ALL ( predictors ) OR ALL ( biomarkers ) OR ALL ( "biological markers" )</p>
<p><b>Web of Science</b> 50 resultados</p>	<p>ALL="Alveolitis, Extrinsic Allergic" OR ALL="Hypersensitivity Pneumonitis" OR ALL="Hypersensitivity Pneumonitides" OR ALL="Pneumonitides, Hypersensitivity" OR ALL="Pneumonitis, Hypersensitivity" OR ALL="Allergic Alveolitis, Extrinsic" OR ALL="Allergic Alveolitides, Extrinsic" OR ALL="Alveolitides, Extrinsic Allergic" OR ALL="Extrinsic Allergic Alveolitides" OR ALL="Extrinsic Allergic Alveolitis" AND ALL="Polymorphism, Genetic" OR ALL="Polymorphisms, Genetic" OR ALL="Genetic Polymorphism" OR ALL="Genetic Polymorphisms" OR ALL="Gene Polymorphism" OR ALL="Gene Polymorphisms" OR ALL="Polymorphism, Gene" OR ALL="Polymorphisms, Gene" OR ALL="Polymorphism (Genetics)" OR ALL="Polymorphisms (Genetics)" OR ALL="Polymorphism, Single Nucleotide" OR ALL="Nucleotide Polymorphism, Single" OR ALL="Nucleotide Polymorphisms, Single" OR ALL="Polymorphisms, Single Nucleotide" OR ALL="Single Nucleotide Polymorphisms" OR ALL=SNPs OR ALL="Single Nucleotide Polymorphism" OR ALL="Polymorphism, Restriction Fragment Length" OR ALL=RFLPs OR ALL="Restriction Fragment Length Polymorphisms" OR ALL="Restriction Fragment Length Polymorphism" OR ALL=RFLP OR ALL=loci OR ALL=locus OR ALL=variant OR ALL=variants OR ALL="genetic predisposition" OR ALL=SNP OR ALL=predictors OR ALL=biomarkers OR ALL="biological markers"</p>

A plataforma OPENGRAY estava sem funcionalidade durante o período de realização das buscas.  
Elaborada pelo autor, 2022.

## APÊNDICE B - TABELA QUALITATIVA COMPLETA

Autor; Ano	Gene/ Complexo	Polimorfismos/ Locus	DOI/PMID/Corpus ID	País	Exposição	Classificação
Schaaf; 2001	TNF- $\alpha$	-308 (rs1800629)	10.1164/ajrccm.163.2.2002062	Alemanha	M. faeni, T. polyspora ou T. vulgaris; excrementos e "óleo" de pombos	Aguda/ Inflamatória
	TNF- $\beta$	Intron 1				
Camarena; 2001	HLA	DRB1	10.1164/ajrccm.163.7.2004023	México	Antígenos aviários	NE
		<b>DQB1</b>				
	TNF- $\alpha$	-238 (rs361525) -308 (rs1800629)				
Hill; 2004	TIMP-3	<b>-915 A&gt;G</b>	10.1136/thx.2003.012690	México	Antígenos aviários	Crônica/ Fibrótica
		<b>-1296 T&gt;C</b>				
Kondoh; 2006	TNF- $\alpha$	-1031 (rs1799964)	16722148	Japão	Trichosporon mucoides ou Trichosporon asahii e antígenos aviários	Aguda/ Inflamatória (21) e Crônica/ Fibrótica (40)
		-863 (rs1800630)				
		-857 (rs1799724)				
		-308 (rs1800629)				
	IL-10	-1082 (rs1800896)				
		-819 (rs1800871)				
		-592 (rs1800872)				
	TNF- $\beta$ 1	-509				
+869						
IL-6	-634 (rs1800796)					
Aquino-Galvez; 2008	TAP1	333	10.1016/j.yexmp.2008.01.002	México	Antígenos aviários	NE
		458				
		<b>637</b>				
		661				



Zúñiga; 2010	PDCD1	PD1.3	10.1016/j.clinbiochem.2010.04.068	México	Antígenos aviários	NE
		PDI.5				
Camarena; 2010	PSMB9	Exon 4 (rs17587)	10.1016/j.rmed.2010.01.014	México	Antígenos aviários	NE
	PSMB8	<b>Exon 2 (rs2071543)</b>				
Falfan-Valencia; 2014	HLA	<b>DRB1</b>	10.1016/j.rmed.2013.11.004	México	Antígenos aviários	NE
	HLA	DQB1				
	TNF- $\alpha$	-863 (rs1800630)				
		-308 (rs1800629)				
		<b>-238 (rs361525)</b>				
Wu; 2015	MIP-1 $\alpha$	rs1063340	PMC4613004	China	Antígenos de pombo	NE
		<b>rs1049191</b>				
		<b>rs1049195</b>				
		<b>rs3210166</b>				
		<b>rs1130374</b>				
		<b>rs5029407</b>				
Yang; 2016	IL-10	-1082 (rs1800896)	52233797	China	Antígenos de pombo	NE
		(rs3024500)				
		-819 (rs1800871)				
		-592 (rs1800872)				
		(rs1800893)				
		(rs1800894)				
	IL-2	<b>-330 (rs2069762)</b>				
Ley; 2017	MUC5B	<b>(rs35705950)</b>	10.1016/S2213-2600(17)30216-3	Estados Unidos	Diversos	Crônica/ Fibrótica
	TOLLIP	(rs5743890)				

Furusawa; 2019	<i>MUC5B</i>	(rs35705950)	10.1164/rccm.202001-0134OC	Estados Unidos	Antígenos aviários, mofo, desconhecidos	Crônica
Santiago-Ruiz; 2019	<i>MMP1</i>	(rs470215)	10.3390/biom9100574	México	Antígenos aviários	Maioria crônica
		<b>(rs7125062)</b>				
		(rs2071232)				
	<i>MMP2</i>	(rs243839)				
		(rs243835)				
		(rs243864)				
		<b>(rs11646643)</b>				
	<i>MMP9</i>	(rs3918253)				
		(rs3918278)				
	<i>MMP12</i>	(rs12808148)				
(rs17368659)						
(rs2276109)						
Freitas; 2020	<i>TNF-α</i>	-308 (rs1800629)	10.36141/svdlld.v37i3.9342	Portugal	Antígenos de pombos	Aguda (11), subaguda (9) e crônica (20)
	<i>TGF-β</i>	codon10				
		codon25				
	<i>IFN-γ</i>	+874				
	<i>IL-6</i>	<b>-174 (rs1800795)</b>				
	<i>IL-10</i>	-1082 (rs1800896)				
-819 (rs1800871)						
		-592 (rs1800872)				
	<i>SFTPA1</i>	(rs1059047)		México	Antígenos aviários	NE
		(rs1136450)				
		(rs1136451)				
		(rs1059057)				

Gandhi; 2021	SFTPA2	(rs1059046)	10.3389/fmed.2020.58 8404	México	Antígenos aviários	NE
		(rs17886395)				
		(rs1965707)				
		(rs1965708)				
	SFTPB	(rs7316)				
		(rs1130866)				
	SFTPC	(rs1124)				
SFTPD	(rs721917)					
	(rs2243639)					
Freitas; 2021	HLA	A	10.1016/j.pulmoe.202 1.08.013	Portugal	Antígenos aviários	15 fibróticos 25 não fibróticos
	HLA	B				
	HLA	DRB1				
Furusawa; 2022	TERC	rs2293607	10.1136/thoraxjnl-2021 -217693	Estados Unidos	NE	152 fibróticos 47 não-fibróticos
	FAM13A	rs2609260				
	TERT	rs7726159				
	DSP	rs2076295				
	ZKSCAN1	rs6963345				
	OBFC1	rs2488000				
	MUC5B	rs35705950				
	ATP11A	rs1278769				
	IVD	rs35700143				
	DPP9	rs12610495				

Em vermelho estão os polimorfismos onde foram identificadas variantes associadas ao risco de desenvolvimento de PH. Em azul os polimorfismos onde estão variantes associadas com a proteção. Ambas classificações, antiga e atual, da PH estão presentes e descritas conforme a classificação utilizada pelos autores originais.

Elaborada pelo autor, 2022.