

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Medicina**

**Bastos, L.A.<sup>1</sup>; Paiva, B.G.<sup>1</sup>; Fernandez, G.M.G.<sup>1</sup>;**

**Santos Junior, N. G.<sup>2</sup>**

**ASMA E HORMÔNIOS SEXUAIS: UMA REVISÃO SOBRE O  
COMPORTAMENTO DA ASMA NA MULHER**

**ASTHMA AND SEX HORMONES: A REVIEW OF ASTHMA BEHAVIOR IN  
WOMEN**

**Categoria: Clínico**

**<sup>1</sup>ACADÊMICOS DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**<sup>2</sup>DOCENTE DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO, ESPECIALISTA EM  
PNEUMOLOGIA, DOUTORADO PELA FMUSP E GRADUADO PELA FMABC**

**São Paulo**

**2021**

**R. Luiz dos Santos Cabral, 260 – Jardim Anália Franco, São Paulo – SP, CEP: 03337-060**

**(11) 95388-6199**

**E-mail: bleticialves@gmail.com**

## **ASMA E HORMÔNIOS SEXUAIS: UMA REVISÃO SOBRE O COMPORTAMENTO DA ASMA NA MULHER**

**Categoria: Clínico**

**DESCRITORES:** Asma e Hormônios Sexuais, Asma e Mulheres e Hormônios, Asma e Perimenstrual, Asma e Menstruação.

# ASMA E HORMÔNIOS SEXUAIS: UMA REVISÃO SOBRE O COMPORTAMENTO DA ASMA NA MULHER

AUTORES: Bastos, L.A.; Paiva, B.G.; Fernandez, G.M.G.

ORIENTADOR: Santos Junior, N.G.

EMAIL DO AUTOR PRINCIPAL: bleticialves@gmail.com

INSTITUIÇÃO: Centro Universitário São Camilo

## RESUMO:

**INTRODUÇÃO:** A asma é uma patologia de grande impacto na realidade brasileira, sendo responsável, em média, por 350.000 internações anualmente. Após a puberdade, ela se torna mais frequente no sexo feminino, sendo sua incidência, na mulher, maior nos anos reprodutivos. Na meia-idade, as mulheres têm cerca de duas vezes mais chances de apresentar a doença quando comparadas aos homens. Essa mudança no padrão epidemiológico coincide com variações hormonais, sugerindo uma possível influência dos hormônios sexuais na fisiopatologia e apresentação da asma, o que justificaria suas diferentes manifestações de acordo com as fases da vida da mulher.

**METODOLOGIA:** Realização de revisão bibliográfica, por meio da busca nas bibliotecas virtuais PubMed, BVS e Scielo, no período de 2011 a 2021. Depois de aplicados critérios de exclusão, foram selecionados 40 artigos. **OBJETIVO:** Esta revisão objetiva definir o papel dos hormônios sexuais na patogênese da asma e analisar sua incidência e comportamento nas diferentes fases da vida da mulher.

**RESULTADOS:** Segundo a literatura, há uma maior incidência de asma em mulheres com menarca precoce, provavelmente devido aos efeitos pró-inflamatórios do estrogênio e da progesterona, hormônios que têm níveis séricos aumentados na puberdade feminina. É relatado também que ocorrem variações rítmicas dos sintomas da asma de acordo com o ciclo menstrual. Nesse contexto, o uso de anticoncepcionais promove diminuição das quantidades endógenas de estrógeno e progesterona, sendo associado tanto ao declínio da sintomatologia quanto à piora da condição. Além disso, na menopausa há maior obstrução irreversível das vias aéreas, sendo a menopausa cirúrgica associada a um risco aumentado de aparecimento de asma. Ademais, o 17βestradiol aumenta em pacientes asmáticos na pós-menopausa. **CONCLUSÃO:** A saúde respiratória feminina sofre com a alternância hormonal e pode deteriorar de acordo com a fase da vida em que a mulher se encontra. Esse cenário justifica a necessidade de maior entendimento sobre a influência dos hormônios femininos na asma.

**DESCRITORES:** Asma e Hormônios Sexuais, Asma e Mulheres e Hormônios, Asma e Perimenstrual, Asma e Menstruação.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Asthma is a disease of great impact in the Brazilian reality, being responsible, on average, for 350,000 hospitalizations annually. After puberty, it becomes more frequent in females, and its incidence in women is higher in the reproductive years. In middle age, women are about twice as likely to have the disease compared to men. This change in the epidemiological pattern coincides with hormonal variations, suggesting a possible influence of sex hormones on the pathophysiology and presentation of asthma, which could justify its different manifestations according to the phases of a woman's life.

**METHODOLOGY:** For this bibliographic research, the virtual libraries PubMed, BVS and Scielo were used, including articles from 2011 to 2021. After applying exclusion criteria, 40 articles were selected. **OBJECTIVE:** This review aims to define the role of sex hormones in the pathogenesis of asthma and analyze their incidence and behavior in different stages of a woman's life.

**CONCLUSION:** Female respiratory health suffers from hormonal alterations and can deteriorate according to the stage of life in which the woman is. This scenario justifies the need for greater understanding of the influence of female hormones on asthma.

**KEYWORDS:** Asthma AND Sex Hormones, Asthma AND Women AND Hormones, Asthma AND Perimenstrual, Asthma AND Menstruation.

## 1. INTRODUÇÃO

A asma é definida pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia como uma doença inflamatória comum das vias aéreas ou brônquios caracterizados pela dificuldade respiratória, tosse, sensação de aperto e chiado no peito. Trata-se de uma patologia de grande impacto na realidade brasileira, uma vez que está entre as cinco primeiras causas de hospitalizações pelo SUS e, segundo o banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS), causa, em média, 350.000 internações anualmente.

Sabe-se que a asma é mais prevalente em meninos até a chegada da puberdade, contudo, após esse período, se torna mais frequente no sexo feminino <sup>(1)(2)</sup>. Além da incidência de asma na mulher ser maior nos anos reprodutivos, na meia-idade elas têm cerca de duas vezes mais chances de apresentar a doença quando comparadas aos homens <sup>1</sup>. Essa mudança no padrão epidemiológico coincide com variações hormonais em ambos os sexos, o que sugere uma possível influência dos hormônios sexuais em sua fisiopatologia <sup>(1)(3)</sup>. Neste contexto, tanto a prevalência quanto a gravidade da doença são estatisticamente maiores em mulheres <sup>4</sup>, sendo que estas apresentam também maior probabilidade de recorrer a atendimento de emergência, precisar de internação e até mesmo falecer devido à asma <sup>5</sup>.

As mulheres, ao longo da vida, vivenciam múltiplas fases, como menarca, menstruação e menopausa <sup>2</sup>, nos quais a asma pode se manifestar de forma variada <sup>(5)(6)</sup>, oscilando entre exacerbações e atenuações. Além de influenciar o desenvolvimento e a gravidade da asma <sup>4</sup>, as variações hormonais podem alterar a probabilidade de aparecimento da doença. Outros fatores relevantes e pouco estudados que influenciam o desenvolvimento e quadro clínico da doença são o uso de hormônios exógenos - tanto provenientes de terapias de reposição hormonal quanto de anticoncepcionais orais -, idade da menarca, menopausa cirúrgica e paridade, por exemplo. Sendo assim, esta revisão objetiva definir o papel dos hormônios sexuais na patogênese da asma e analisar sua incidência e comportamento nas diferentes fases da vida da mulher.

## 2. METODOLOGIA:

Realizadas buscas, durante os meses de junho e julho de 2021, nas bibliotecas virtuais PubMed, BVS e Scielo. Foram utilizados os descritores “asthma AND sex hormones”, “asthma AND women AND hormones”, “asthma AND perimenstrual” e “asthma AND menstruation”.

Ademais, foram empregados os seguintes filtros: artigos disponibilizados na íntegra, redigidos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2011 a 2021 e relacionados à espécie humana. Os critérios de exclusão aplicados foram artigos de revisão, metanálises, relatos de caso e temática não compatível com os objetivos desta revisão.

A busca resultou em um total de 558 artigos, dentre os quais 40 foram utilizados para compor esta revisão bibliográfica. Em relação aos critérios de exclusão, foram descartados 45 artigos por duplicidade, 236 por título, 74 ao serem lidos na íntegra, 65 por serem revisões ou metanálises, 92 por resumo e 6 por indisponibilidade.

### 3. RESULTADOS

<b>Autores</b>	<b>Título/Ano de publicação</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Conclusão</b>
Cephus, Jacqueline-Yvonne; Stier, Matthew T et al.	Testosterone Attenuates Group 2 Innate Lymphoid Cell-Mediated Airway Inflammation / 2017	Análise da circulação ILC2 em homens e mulheres com asma e em grupo controle saudável via citometria de fluxo.	Definir o papel dos hormônios sexuais na inflamação das vias aéreas mediada por ILC2 é essencial para futuros ensaios clínicos e para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para asma e outras doenças mediadas por ILC.
Nwaru, Bright I; Pillinger, Rebecca; Tibble, Holly et al.	Hormonal contraceptives and onset of asthma in reproductive-age women: Population-based cohort study / 2020	Construção de uma coorte aberta de mulheres de 16 a 45 anos de idade (N = 564.896) acompanhadas por até 17 anos (1º de janeiro de 2000 até 31 de dezembro de 2016), a partir de banco de dados nacional de cuidados primários do Reino Unido.	O uso de anticoncepcionais hormonais foi associado a um risco reduzido de asma de início recente nas mulheres em idade reprodutiva.
Lokaj-Berisha, Violeta; Gacaferri Lumezi, Besa; Berisha, Naser	Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone in Albanian female patients with allergic disease / 2021	Detecção de concentrações séricas de IgE, testosterona total, estradiol, progesterona e DHEA-S via amostras de sangue de 78 participantes, sendo a maioria (54) pacientes com patologias alérgicas diagnosticadas e os demais (24) voluntários saudáveis.	A concentração de testosterona sérica total e DHEA-S foi menor em pacientes do sexo feminino com doenças alérgicas em comparação com pacientes do grupo controle.
Choi JH, Lee B, Han K Do, Hwang SH, Cho JH.	The impact of parity and age at first and last childbirth on the prevalence of delayed-onset asthma in women: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey / 2017	Análise de dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia de 2010 à 2012, na qual 7.837 adultos que completaram questionário e exame foram avaliados. A presença de asma foi baseada no Health Interview Survey.	Embora a paridade mais alta tenha sido associada à asma em mulheres, seu significado desapareceu após o ajuste. Esses resultados justificam a necessidade de estudos futuros que explorem os mecanismos responsáveis pela associação entre fatores reprodutivos e asma.
Wegienka, G., Bobbitt, K. R,	Regulatory T cells vary over bleeding segments in	Múltipla coleta de sangue de uma coorte de 13 mulheres ao longo do ciclo menstrual e	E1C está relacionada aos níveis de células T regulatórias, sendo que

Woodcroft, K. J., & Havstad, S.	asthmatic and non-asthmatic women / 2011	utilização de amostras de urina coletadas diariamente para medição de metabólitos de estrogênio (estrone E1C) e progesterona (pregnanodiol-glicuronídeo PDG).	associações mais fortes foram encontradas em mulheres asmáticas. Estudos futuros devem examinar os ciclos contíguos de um grupo maior de mulheres para determinar melhor seus padrões cíclicos.
Matulonga-Diakiese B, Courbon D, Fournier A, Sanchez M, et al.	Risk of asthma onset after natural and surgical menopause: Results from the French E3N cohort / 2018	Avaliação da incidência de asma em 67.872 mulheres sem asma no início do estudo e regularmente acompanhadas como parte da coorte francesa E3N. As taxas de risco ajustadas foram derivadas de modelos de Cox considerando a idade como a escala de tempo, o estado da menopausa como uma variável com o tempo. O tratamento da menopausa também foi considerado.	A menopausa cirúrgica foi associada a um risco aumentado de aparecimento de asma. Para a menopausa natural, nenhuma mudança na incidência de asma foi observada em mulheres com peso normal. No entanto, mulheres com sobrepeso ou obesas tiveram um risco aumentado de desenvolver asma após a menopausa natural.
Keselman A, Fang X, White PB, Heller NM.	Estrogen Signaling Contributes to Sex Differences in Macrophage Polarization during Asthma / 2017	Experimento realizado em camundongos de ambos os sexos para análise da polarização M2 de macrófagos alveolares e das diferenças de sexo na polarização M2 in vivo e in vitro	Os resultados sugerem que o estrogênio aumenta a expressão do gene M2 induzida por IL-4 e, portanto, contribui para as diferenças sexuais observadas na asma.
Becerra-Díaz M, Strickland AB, Keselman A, Heller NM.	Androgen and Androgen Receptor as Enhancers of M2 Macrophage Polarization in Allergic Lung Inflammation / 2018	Realização de experimentos, conduzidos sob um protocolo aprovado pelo Comitê de Uso e Cuidado de Animais da Johns Hopkins, em camundongos.	Há um papel inesperado e novo para o andrógeno / receptor de androgênio na promoção da polarização de macrófagos M2. Tais achados são importantes para compreender patologias em doenças promovidas por macrófagos e andrógenos M2.
Laffont S, Blanquart E, Savignac	Androgen signaling negatively controls group 2	Experimentos realizados em camundongos permitiram, com base no papel dos ILC2s na	Conclui-se que andrógenos desempenham papel protetor crucial na

M, Cénac C, Laverny G, Metzger D, et al.	innate lymphoid cells / 2017	indução da inflamação das vias aéreas e na análise de tecidos, avaliar se os ILC2s podem ser influenciados por hormônios sexuais.	inflamação das vias aéreas do tipo 2, regulando negativamente a homeostase da ILC2 e, assim, limitando sua capacidade de se expandir localmente em resposta à IL-33.
Vélez-Ortega AC, Temprano J, Reneer MC, Ellis GI, McCool A, Gardner T, et al.	Enhanced generation of suppressor t cells in patients with asthma taking oral contraceptives / 2013	Estudo piloto com 13 pacientes, no qual foi realizada a medição, durante 3 fases, fases distintas de seus ciclos menstruais, dos seguintes fatores: níveis de óxido nítrico exalado; volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1); pontuação do teste de controle da asma (ACT); níveis de hormônio esteróide sexual no soro; Tregs naturais no sangue periférico; e a capacidade de células T CD4+ de gerar iTregs ex vivo.	Há impacto dos hormônios sexuais na capacidade das células T de polarização em direção a um fenótipo regulatório. A regulação da plasticidade da linhagem de células T periféricas pode ser um mecanismo potencial subjacente aos efeitos benéficos dos contraceptivos hormonais orais em mulheres com asma.
Takeda M, Tanabe M, Ito W, Ueki S, Konno Y, Chihara M, et al.	Gender difference in allergic airway remodelling and immunoglobulin production in mouse model of asthma / 2013	Injeção intraperitoneal de ovalbumina (OVA) foi administrada em camundongos machos e fêmeas, os quais foram submetidos a OVA 1% em aerosol em 3 dias na semana por 5 semanas para análise de diferenças de hiperresponsividade, inflamação e remodelamento das vias aéreas entre os sexos.	Camundongos fêmeas experimentam mais remodelação das vias aéreas em comparação com camundongos machos, o que sugere o envolvimento de hormônios sexuais e diferenças de gênero nas funções celulares na remodelação das vias aéreas.
Han YY, Forno E, Celedón JC.	Sex steroid hormones and asthma in a nationwide study of U.S. adults / 2020	Estudo transversal dos níveis séricos de testosterona livre, estradiol e da asma atual em 7.615 adultos (3.953 homens e 3.662 mulheres), com idades entre 18 e 79 anos e que participaram da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos de 2013 à 2014 e 2015 à 2016.	Os resultados mostram que os hormônios sexuais podem desempenhar um papel nas diferenças sexuais conhecidas na asma em adultos. Ademais, também sugerem que a obesidade modifica os efeitos dos hormônios sexuais na asma em adultos.



Ambhore NS, Kalidhindi RSR, Loganathan J, Sathish V.	Role of differential estrogen receptor activation in airway hyperreactivity and remodeling in a murine model of asthma / 2019	Estudos com camundongos machos e fêmeas conduzidos de acordo com as diretrizes derivadas do “Guia do Instituto Nacional de Saúde para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório”	As descobertas sugerem um papel crítico para a ativação diferencial de receptores de estrogênio nas vias aéreas e retratam ER $\beta$ como um regulador negativo de hiperresponsividade e remodelação das vias aéreas.
Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Upham JW, Wood LG.	Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype / 2016	Obesos e não obesos com asma de ambos os sexos foram recrutados e tiveram a contagem de células de escarro medida e sangue analisados para hormônios sexuais e marcadores inflamatórios.	Hormônios sexuais e a inflamação sistêmica podem mediar o fenótipo obeso-asma. A associação do anticoncepcional oral à menor percentagem de neutrófilos na expectoração em mulheres em idade reprodutiva justifica a necessidade de investigação mais aprofundada do assunto.
Townsend EA, Sathish V, Thompson MA, Pabelick CM, Prakash YS.	Estrogen effects on human airway smooth muscle involve cAMP and protein kinase A/ 2012	Estudo de células do músculo liso de vias aéreas humanas e de porquinhos da índia fêmeas, para avaliar uma possível modulação dos estrogênios sobre nucleotídeos cíclicos.	Estes novos dados sugerem que, no músculo liso das vias aéreas humanas, concentrações fisiologicamente relevantes de estrogênios atuam via receptores de estrogênio e através da via de AMPc para reduzir não genomicamente o cálcio intracelular, promovendo assim a broncodilatação.
Newcomb DC, Cephus JY, et al.	Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma/ 2015	A produção de IL-17A foi determinada por citometria de fluxo em células TH17 de mulheres e homens com asma grave. Os níveis de citocinas foram medidos por meio de ELISA, e a expressão de IL-23R e let-7f foi medida por meio de PCR quantitativo em células TH17 diferenciadas de mulheres saudáveis (n = 13) e homens (n = 14).	17 $\beta$ -E2 e P4 ajudaram no aumento da produção de IL-17A a partir de células TH17, fornecendo um mecanismo potencial para o aumento da prevalência de asma grave em mulheres em comparação com os homens.

Becerril- Ángeles M, Vargas MH, et al.	Factors related to changes in the asthma male: female ratio by age in 403 Mexican counties/ 2019	Os registros da maior instituição médica no México foram analisados e a proporção homem/mulher da incidência de asma foi calculada.	A incidência de asma em homens e mulheres não correspondeu às variações esperadas dos hormônios sexuais, e outros fatores, como densidade populacional e infecções agudas do trato respiratório, também influenciaram essa proporção.
Lieberoth S, Gade E, et al.	Early menarche is associated with increased risk of asthma: Prospective population-based study of twins/ 2015	Usando dados de dois questionários, com oito anos de diferença entre eles, foram estudadas prospectivamente 10,648 gêmeas, entre 12-41 anos de idade. Menarca precoce foi definida como antes dos 12 anos de idade. Realizou-se uma análise de coorte e uma análise de controle de co-gêmeos incluindo pares de gêmeos discordantes para asma incidente.	O início da menarca está associado ao aumento do risco de asma entre gêmeas dinamarquesas do sexo feminino independentemente do IMC, idade, atividade física, nível de escolaridade e tabagismo. Os resultados indicam uma relação complexa possivelmente mediada por efeitos inatos e não genéticos.
Wei J, Gerlich J, et al.	Hormonal factors and incident asthma and allergic rhinitis during puberty in girls/ 2015	Um estudo de coorte prospectivo acompanhou 1.191 meninas de 9 a 11 anos até o início da idade adulta (19 a 24 anos). Foram feitos questionários em relação à idade da menarca, a utilização de contraceptivos hormonais, além do estado e idade de início da rinite alérgica e asma. Modelos de regressão logística foram usados para analisar a incidência de asma e rinite alérgica após puberdade.	Este estudo mostra que as meninas com início tardio da menarca têm menos probabilidade de desenvolver rinite alérgica após a puberdade em comparação com aquelas que têm menarca em idade média. Essas descobertas também sugerem que, além dos hormônios endógenos, os anticoncepcionais hormonais desempenham um papel e podem proteger as mulheres jovens de alergias e asma.
Minelli C, Van der Plaats DA, et al.	Age at puberty and risk of asthma: A Mendelian randomisation study/ 2018	As análises de Randomização Mendeliana foram realizadas no UK Biobank em 243.316 mulheres usando 254 variantes genéticas para a idade na menarca e em 192.067 homens usando 46 variantes para a idade na quebra da voz. A	O estudo fornece evidências de um efeito prejudicial causal da puberdade precoce na asma e não apoia achados observacionais anteriores de uma relação em forma de U entre o período da puberdade e a asma.

		idade da menarca, registrada em anos, foi categorizada como precoce (<12), normal (12-14) ou tardia (> 14); a idade na quebra da voz foi registrada e analisada como precoce (mais jovem que a média), normal (cerca da idade média) ou tardia (mais velha que a média).	Mecanismos biológicos ou psicológicos comuns associados à puberdade precoce podem explicar a semelhança de nossos resultados em mulheres e homens, mas mais pesquisas são necessárias para investigar isso.
DeBoer M, Phillips B, et al.	Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma/ 2018	Para examinar os efeitos dos hormônios sexuais na função pulmonar e nos sintomas da asma na puberdade, o estágio de Tanner foi avaliado em 187 crianças de 6 a 18 anos de idade (59% grave) matriculadas no NIH/NHLBI Severe Asthma Research Program. Os efeitos dos hormônios sexuais circulantes na função pulmonar e controle dos sintomas de 4 semanas (ACQ6) em corte transversal foram testados por regressão linear.	Os resultados apoiam os efeitos benéficos dos andrógenos na função pulmonar e no controle dos sintomas, e os fracos efeitos deletérios do estradiol na função pulmonar em crianças asmáticas.
Macsali F, Real F, et al.	Early age at menarche, lung function, and adult asthma/ 2011	3.354 mulheres com idades entre 27-57 anos de amostras populacionais aleatórias em 21 centros responderam a um questionário sobre saúde da mulher (1998-2002).	Mulheres com menarca precoce apresentaram menor função pulmonar e mais asma na idade adulta. Isto sugere um papel de fatores metabólicos e hormonais na saúde respiratória das mulheres.
Al-Sahab B, Hamadeh M, et al.	Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood/ 2011	A análise foi baseada em meninas acompanhadas de 8-11 a 18-21 anos de idade durante os primeiros 6 ciclos (1994-2005) da Pesquisa Longitudinal Nacional de Crianças e Jovens. A menarca precoce foi definida como 1 desvio padrão a menos que a idade média da menarca. A ocorrência de asma após a menarca foi medida como asma diagnosticada por um profissional de saúde e esta associação foi investigada a	Este estudo fornece uma visão parcial sobre o rápido aumento mundial nas taxas de asma que coincide com as tendências de declínio no momento da menarca.

partir de uma regressão logística.

Kim Y, Lee E, et al.	Association between menarche and increased bronchial hyper-responsiveness during puberty in female children and adolescents/ 2016	Foram realizados testes de provocação com metacolina em 1.820 crianças de uma escola primária e uma de ensino médio em Seul, Coreia. 1.725 indivíduos entre 6 e 14 anos de idade foram incluídos na análise. A prevalência de hiperresponsividade brônquica (HRB) foi avaliada de acordo com a idade e o sexo. As diferenças de gênero associadas à prevalência de HRB em cada idade foram calculadas e analisadas.	HRB diminuiu com a idade na população pediátrica coreana. Idade mais jovem e função pulmonar reduzida foram fatores comuns relacionados à HRB em ambos os sexos. Além disso, a atopia estava relacionada à HRB em homens, enquanto a maturação sexual estava relacionada à HRB em mulheres.
Hansen S, Probst-Hensch N, et al.	Early menarche and new onset of asthma: Results from the SAPALDIA cohort study/ 2017	Esta análise incluiu 2.492 mulheres com informações sobre a idade da menarca e asma diagnosticada por médico, que estavam sem asma no momento da menarca. A incidência de asma e sua associação com a menarca precoce foram analisadas por meio de regressão logística, ajustando para fatores de confusão.	Não foi possível comprovar uma associação de menarca precoce com novo início de asma nesta coorte de base populacional.
Semik-Orzech A, et al.	Serum estradiol concentration, estradiol-to-progesterone ratio and sputum IL-5 and IL-8 concentrations are increased in luteal phase of the menstrual cycle in perimenstrual asthma patients/ 2017	Trinta e três mulheres em idade fértil com diagnóstico de: asma perimenstrual (PMA) (n = 13), asmáticos não-PMA (n = 10) e controles saudáveis (n = 10) foram acompanhados prospectivamente por 12 semanas ao longo de 2 ciclos menstruais consecutivos. No 10º e 26º dia de cada ciclo, foram feitos exames laboratoriais e a expectoração foi induzida. Foram determinadas a contagem de células inflamatórias na expectoração e as	A fase lútea do ciclo em pacientes com PMA está associada a níveis aumentados de estradiol sérico com concentração concomitante de IL-5 e IL-8 no escarro mais elevada. Os níveis de testosterona sérica estão diminuídos e o número total de células inflamatórias do escarro está aumentado em pacientes com PMA em ambas as fases do ciclo menstrual.

concentrações de IL-5, -6, -8, -10.

Sabry EY	Relation of perimenstrual asthma with disease severity and other allergic co-morbidities - the first report of perimenstrual asthma prevalence in Saudi Arabia/ 2011	Análise de dados de todas as mulheres asmáticas pacientes da unidade de janeiro de 2008 a maio de 2009, que não estavam grávidas, não utilizavam contraceptivos orais, não estavam na menopausa e nem foram submetidas a histerectomia. Elas foram questionadas sobre a exacerbação do estado de asma em relação à piora dos sintomas, necessidade de mais medicamentos de resgate e até visitas ao pronto socorro um pouco antes ou nos primeiros dias da menstruação, ou ambos.	Os resultados do estudo apoiam a hipótese de que a PMA está relacionada à gravidade da asma.
Thornton J, Lewis J, Lebrun C et al.	Clinical characteristics of women with menstrual-linked asthma / 2012	Foi feito um questionário abrangente que incluiu perguntas sobre asma associada à menstruação e foi administrado a 1.260 mulheres asmáticas consecutivas com idades entre 12-55 anos.	A asma ligada à menstruação (MLA) autorrelatado é comum. As mulheres com MLA tiveram uma frequência maior de consultas de saúde urgentes, uma taxa mais alta de absenteísmo e usaram significativamente mais medicações de resgate que as mulheres sem MLA.
Rao C, Moore C, Bleecker E, et al.	Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the Severe Asthma Research Program / 2013	Recrutamento de mulheres com asma no National Heart, Lung e Blood Institute Severe Asthma Research Program que relataram sintomas de asma perimenstrual (PMA) em um questionário de triagem. Foram analisadas em relação aos dados demográficos básicos, dados do questionário clínico, marcadores e parâmetros fisiológicos.	A PMA autoidentificada foi relatada em 17% dos indivíduos e associada a maior IMC, menor % de CVF prevista e maiores taxas de doença do refluxo gastroesofágico. 52% do grupo de PMA preencheram os critérios para asma grave em comparação com 30% do grupo de não-PMA. Além disso, depois de controlar a gravidade e os fatores de confusão, o PMA permaneceu associado a

mais sintomas de asma e utilização urgente de cuidados de saúde.

Lisspers K, Ställberg B, Janson C, et al.	Sex-differences in quality of life and asthma control in Swedish asthma patients / 2013	Uma pesquisa transversal e estudo de prontuário de pacientes na atenção primária e secundária. Um total de 1226 pacientes na atenção primária e 499 na atenção secundária, com idades entre 18-75 e selecionados aleatoriamente, com uma taxa de resposta de 71%. Os pacientes foram classificados em quatro grupos por idade.	Mulheres mais jovens tiveram qualidade de vida inferior e menor controle da asma do que homens na mesma faixa etária, enquanto nenhuma diferença de sexo correspondente foi encontrada entre mulheres mais velhas e homens de idades semelhantes.
Payne A, Freishtat R	Conserved steroid hormone homology converges on nuclear factor $\kappa$ B to modulate inflammation in asthma / 2011	Avaliação das semelhanças e das diferenças destes 3 grupos de esteróides hormonais (ou seja, os glucocorticóides, esteróides sexuais hormonas e secoesteróides), identificando fator nuclear $\kappa$ B como um mediador inflamatório comum.	A asma é uma condição complexa cujo fenótipo é modulado por hormônios esteróides. Apesar de nossa compreensão do impacto de esteróides individuais na asma, as pesquisas ainda precisam explicar a interação do eixo dinâmico no qual esses hormônios funcionam.
Skoczynski S, Semik-Orzech A, Sozanska E, et al	Bronchial hyperreactivity in perimenstrual asthma is associated with increased Th-2 response in lower airways / 2017	Mulheres na pré-menopausa com ciclos menstruais regulares diagnosticados como PMA (n = 12), asmáticos não - PMA (n = 9) e controles saudáveis (n = 10) foram acompanhados por 10 semanas ao longo de dois ciclos menstruais consecutivos. O teste de responsividade brônquica (BR) à metacolina foi realizado em cada sujeito antes do estudo.	O nível de hiperreatividade brônquica (BR) na asma perimenstrual é maior do que em asmáticos não PMA e se correlaciona com o aumento da concentração sérica de IgE total. O nível elevado de BR em pacientes com PMA está associado a uma mudança no equilíbrio de citocinas tipo 1 / tipo 2 em direção a uma resposta tipo 2.
MacSali F, Svanes C, Sothorn R, et al.	Menstrual cycle and respiratory symptoms in a general Nordic-Baltic population/ 2013	Um total de 3.926 mulheres com ciclos regulares menor ou igual a 28 dias e sem uso de hormônios sexuais exógenos responderam a um questionário referente ao primeiro dia da última menstruação e sintomas	Os sintomas respiratórios variaram significativamente durante o ciclo menstrual e foram mais frequentes dos estágios lúteo médio a folicular médio, frequentemente com um

respiratórios nos últimos 3 dias. declínio próximo ao momento da ovulação. Essas relações vinculam os sintomas respiratórios às alterações hormonais ao longo do ciclo menstrual e implicam em um potencial de cronoterapia individualizada para doenças respiratórias.

Bialek-Gosk K, Maskey-Warzechowska M, Krenke R, et al.	Menopausal asthma-much ado about nothing? An observational study / 2014	Gravidade e controle da asma, função pulmonar, óxido nítrico exalado (FENO), contagem diferencial de células de sangue periférico e expectoração induzida (SI) foram comparados em três grupos: mulheres com asma na pré-menopausa (grupo 1), mulheres na menopausa com asma (grupo 2A) e mulheres na menopausa com início de asma na perimenopausa ou no período da menopausa (grupo 2B).	Mulheres na menopausa com asma são caracterizadas por um aumento na incidência de obstrução irreversível das vias aéreas, independentemente da duração da doença. Isso pode indicar que a idade pode contribuir para o comprometimento da função pulmonar em mulheres asmáticas, independentemente de seu estado hormonal no momento do diagnóstico de asma.
Galobardes B, Patel S, Henderson J, et al.	The association between irregular menstruations and acne with asthma and atopy phenotypes / 2012	Informações sobre características sociodemográficas, comportamentos de saúde e história médica prévia foram obtidas por meio de um questionário padronizado. Cerca de 50% da população estudantil compareceu a este exame. Os dados deste relatório baseiam-se no exame inicial ao entrar na universidade.	Foram encontradas evidências de um papel potencialmente etiológico relacionando menstruações irregulares com asma atópica e atopia sozinha. Além disso, investigar a consistência dos padrões gerais dos marcadores de hormônios sexuais, que avaliam mecanismos específicos (como a síndrome do ovário policístico), provavelmente será mais útil na identificação de mecanismos potencialmente causais do que examinar marcadores únicos de forma independente.

Nwaru BI,  
Sheikh A.

Hormonal contraceptives and asthma in women of reproductive age: analysis of data from serial national Scottish Health Surveys / 2015

Análise de base populacional usando dados de pesquisas seriais (ou seja, 2003, 2008 e 2010) da Scottish Health Surveys. Um total de 3.257 mulheres não grávidas de 16 a 45 anos de idade.

O uso de anticoncepcionais hormonais pode reduzir as exacerbações da asma e o número de episódios de cuidados. Mulheres com sobrepeso e obesas que não usam anticoncepcionais podem ter maior risco de asma. Estudos prospectivos agora são necessários para confirmar esses achados. Tanto o estrogênio quanto a progesterona podem estimular a função do músculo das vias aéreas lisas e inibir as atividades das respostas TH2.

Erkoçoğlu M, Kaya A, Azkur D, et al

The effect of oral contraceptives on current wheezing in young women / 2013

Um questionário foi administrado para adolescentes e jovens mulheres por um médico. O efeito dos AC na sibilância foi avaliado por análise de regressão logística.

Mulheres jovens que tomam anticoncepcionais orais tiveram uma taxa maior de chiado no peito sugerindo que os esteróides sexuais podem ser importantes para a saúde respiratória.

Tomljenovic D, Baudoin T, Megla Z, et al

Females have stronger neurogenic response than males after non-specific nasal challenge in patients with seasonal allergic rhinitis. / 2018

Foram realizados desafios nasais alérgenos e não específicos em pacientes com rinites alérgicas sazonais (SAR) fora da estação e procurou-se diferenças de gênero nas respostas subjetivas e objetivas. A interação entre reatividade subjetiva e objetiva foi avaliada através da comparação de subjetivas escores de sintomas, concentrações de substância neurocinina P (SP) e marcadores celulares.

A regulação diferente da inflamação neurogênica em mulheres pode ter impacto nos sintomas e na endotipagem em distúrbios respiratórios, não apenas na rinite alérgica, mas também na asma, rinossinusite crônica e induzida por irritantes tosse.

Scioscia G, Carpagnano G, Lacedonia D, et al.

The Role of Airways 17 $\beta$ -Estradiol as a Biomarker of Severity in Postmenopausal Asthma: A Pilot Study. / 2020

33 mulheres com diagnóstico de asma pós-menopausa -18 com asma grave (AS) e 15 com asma leve a moderada (MMA) - e 30 mulheres menopáusicas saudáveis pareadas por idade como controles (HS) foram

Concluiu-se que o E2 está aumentado em pacientes asmáticos na pós-menopausa, especialmente naquelas com AS. Os níveis de E2 nas vias aéreas podem servir como um



		submetidas à coleta de sangue e escarro (IS), e as concentrações de E2 foram determinadas em amostras de plasma e de escarro usando um kit de ensaio imunoenzimático.	biomarcador adequado de AS pós-menopausa para ajudar a fenotipar pacientes com AS com inflamação de neutrófilos.
Triebner K, Johannesse n A, Puggini L et al.	Menopause as a predictor of new-onset asthma: A longitudinal Northern European population study/ 2016	A coorte do estudo incluiu mulheres com idades entre 45 e 65 anos no acompanhamento, sem asma no início do estudo e sem uso de hormônios exógenos. O estado da menopausa foi definido como não menopausa, transicional, pós-menopausa precoce e pós-menopausa tardia.	Asma de início recente e sintomas respiratórios se tornaram mais comuns em mulheres na pós-menopausa.

## 4. DISCUSSÃO:

### 4.1 FISIOPATOLOGIA:

São inúmeros os mecanismos envolvidos na patogênese da asma. Eles compreendem tanto processos hormonais quanto imunológicos e ambientais. Em especial na asma alérgica, um estímulo externo é capaz de gerar uma resposta imune, essencialmente do tipo 2 <sup>(7)(8)</sup>. Tal resposta é mediada por linfócitos Th2 e células linfóides inatas do pulmão do tipo 2 (ILC2) - grupo raro de linfócitos que apresenta papel importante para o início de respostas inflamatórias. Ambos são responsáveis pela produção e liberação de citocinas, como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, e as ILC2, particularmente, pelo aumento da expressão de Gata3 <sup>(7)(9)</sup>. Esses mediadores contribuem e induzem o desenvolvimento das características clássicas da inflamação pulmonar alérgica: produção de IgE, ativação e influxo de eosinófilos, polarização de macrófagos alveolares, hiperresponsividade brônquica, secreção de muco e, em casos mais graves, remodelamento das vias aéreas <sup>(7)(10)</sup>.

No remodelamento das vias aéreas, tipo de alteração mais crítica, verifica-se a ocorrência de fibrose, hiperplasia de células caliciformes e aumento de fibroblastos <sup>11</sup>. Entre as características inflamatórias clássicas citadas, a polarização dos macrófagos alveolares (MA) desempenha papel determinante para esse processo e para a gravidade do quadro, já que os MA são encarregados de aumentar a eosinofilia pulmonar. Esses macrófagos, que são divididos em M1 e M2, durante a resposta dependente de Th2, são polarizados com maior facilidade para M2, liberando citocinas capazes de recrutar cada vez mais eosinófilos, aumentando a hiperresponsividade da via e facilitando a remodelação <sup>8</sup>. Ademais, a gravidade da asma também sofre influência de três principais mediadores: IL-13, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Enquanto a interleucina gera a hiperplasia das células caliciformes e consequente aumento da secreção de muco, os outros dois participam de cascatas de ativação que resultam na hipertrofia fibroblástica e na multiplicação de células musculares da via aérea <sup>11</sup>.

Nesse contexto, os hormônios sexuais impactam esses mecanismos de diversas formas, exercendo um papel essencial no dimorfismo sexual da asma <sup>12</sup>. Nas mulheres, o estrogênio realiza interações com seus próprios receptores (ER) e, entre eles, destacam-se o ER $\alpha$  e o ER $\beta$  <sup>(7)(13)</sup>. O complexo hormônio-receptor ER $\alpha$  é responsável por desencadear ligações com histonas específicas capazes de modular os genes dos macrófagos alveolares <sup>7</sup>. Em decorrência dessa união e com o auxílio de mecanismos epigenéticos, a polarização M2 é favorecida em detrimento de M1, auxiliando no aumento da liberação de citocinas que participam da resposta Th2 e acentuam os eventos inflamatórios. A progesterona, por sua vez, também contribui para o aumento dessa resposta, antagonizando o papel de Th1 e favorecendo Th2 <sup>14</sup>. Além disso, os macrófagos alveolares das mulheres, quando comparados aos dos homens, possuem mais histonas de cromatina ativas dentro dos promotores dos genes de M2, facilitando a transcrição e polarização desses macrófagos <sup>(7)(8)</sup>. Os andrógenos, por outro lado, também são capazes de modular a polarização dos macrófagos, contudo, os ER $\alpha$  atuam como potencializadores de M2 mais eficazes do que os receptores androgênicos e por isso, acabam contribuindo para que esse seja um mecanismo prevalente no sexo feminino <sup>8</sup>. Já o ER $\beta$ , segundo estudos realizados em camundongos em 2019, está relacionado à redução da hiperresponsividade e da remodelação das vias aéreas. Este, ao possuir efeito regulador negativo sobre tais fatores, pode contribuir para o desenvolvimento de novas drogas <sup>13</sup>.

Em relação ao remodelamento das vias aéreas, notou-se que as mulheres possuem TGF $\beta$  e PDGF em maior quantidade do que os homens, culminando em um acentuado aumento fibroblástico e celular que favorece a evolução para asma grave. Ademais, o estrogênio foi apontado como um estimulante dos linfonodos mediastinais, gerando ainda mais liberação de IL-13 e, consequentemente, sendo o causador da hiperplasia das células caliciformes. Essa condição causa acúmulo patológico de muco, que além de volumoso, também se torna mais viscoso, podendo ser determinante para obstrução brônquica e evolução para um quadro de asma fatal <sup>11</sup>.

Com base na literatura, homens com asma têm menos ILC2 circulante do que mulheres asmáticas. Foi visto que tanto a testosterona quanto a sinalização de androgênio atenuam a proliferação de ILC e, consequentemente, os níveis de ILC2 no pulmão, reduzindo, portanto, a inflamação das vias aéreas mediada por essas células. Além disso, evidenciou-se que os hormônios ovarianos fazem uma regulação positiva na expressão de Gata3 e IL-5 <sup>1</sup>. Desse modo, a testosterona regula negativamente a inflamação das vias aéreas, enquanto o estrogênio e a progesterona positivamente, o que poderia justificar a prevalência aumentada de asma entre mulheres quando em comparação aos homens <sup>(1)(3)(12)</sup>.

Ainda em relação a fisiopatologia da asma, a ativação da via adenosina 3', 5'-monofosfato cíclico (AMPc)/proteína quinase A (PKA), em células de músculo liso das vias aéreas, promove uma redução na concentração intracelular de Ca<sup>2+</sup> e, consequentemente, o relaxamento dessa musculatura <sup>15</sup>. Acredita-se também que as células T regulatórias (células Treg), um subtipo de linfócito CD4+, desempenham um papel importante na manutenção da homeostase das vias aéreas, através de sua ação supressora sobre a inflamação e sua capacidade de induzir a tolerância a autoantígenos, inibindo a autoimunidade <sup>5</sup>. Além disso, pacientes com asma grave podem ter inflamação mediada também por IL-17 - citocina secretada por células TH17 -, com recrutamento de neutrófilos. Essas células TH17 expressam receptores nucleares de estrogênio  $\alpha$  e  $\beta$  e receptores de progesterona 1-4, por meio dos quais ocorre a sinalização de 17 $\beta$ -estradiol (17 $\beta$ -E2) e progesterona (P4), respectivamente <sup>16</sup>.

Em relação a via AMPc/PKA, observou-se que o 17 $\beta$ -E2, em concentrações clinicamente relevantes, pode promover sua ativação. Logo, acredita-se que os estrogênios

possam apresentar ação broncodilatadora sobre as vias aéreas humanas <sup>15</sup>. Concomitantemente, o aumento do metabólito de estrogênio E1C foi associado ao aumento na porcentagem de células Treg, principalmente entre mulheres asmáticas <sup>5</sup>. Em contrapartida, um estudo que comparou os níveis de IL-17 em células Th17 de mulheres e homens, foi notado que a produção dessa interleucina foi maior no sexo feminino e concluiu-se que o 17β-E2 e a P4 foram responsáveis por esse aumento, além de que os hormônios ovarianos aumentaram a diferenciação da resposta Th17 e da produção de IL-17 <sup>16</sup>. Portanto, há mecanismos tanto que defendem uma piora dos quadros de asma em mulheres atrelada aos hormônios sexuais femininos, quanto que falam a favor de uma ação benéfica destes em relação à patologia.

Em contrapartida, há também estudos que defendem que o aumento de incidência de asma na mulher não ocorre devido a questões hormonais, mas sim a fatores externos que afetam mais o sexo feminino. Dentre eles podemos citar a exposição a desreguladores endócrinos, a densidade populacional da região e respostas imunológicas desencadeadas por infecções agudas do trato respiratório, por exemplo <sup>17</sup>.

## **4.2 ASMA E PUBERDADE**

Com base na literatura analisada, foi relatado um efeito prejudicial da menarca precoce na asma, sendo associada a uma maior incidência da doença em meninas após a puberdade <sup>(18)(19)(20)(21)(22)</sup>. Essa relação pode ser percebida pelo rápido aumento mundial nas taxas de asma coincidente com as tendências de declínio na idade da menarca <sup>23</sup> e se deve provavelmente ao aumento dos níveis de estrogênio e progesterona, ambos descritos como agentes inflamatórios <sup>18</sup>.

Em um estudo de coorte que acompanhou meninas de 9 a 11 anos até o início da idade adulta, notou-se que a menarca precoce - antes dos 12 anos - aumenta em duas vezes o risco de asma após a puberdade na mulher, enquanto a menarca tardia - depois dos 14 anos - diminui a sensibilidade alérgica. Além disso, foi relatada uma melhora dos sintomas respiratórios associada à supressão de gonadotrofinas e também um aumento dos eosinófilos nas células endoteliais das mucosas provocado pelo estrogênio <sup>19</sup>.

Outra análise feita com 1.725 crianças demonstrou que os hormônios sexuais contribuem para a liberação de histamina dos mastócitos e para o aumento da adesão e da degranulação de eosinófilos. Foi visto também que a menarca é um fator de risco para a hiperresponsividade brônquica <sup>24</sup>.

Em uma randomização mendeliana feita com 243.316 mulheres e 192.067 homens, concluiu-se que há um efeito prejudicial da puberdade precoce na asma em ambos os sexos e, especificamente na mulher, a menarca precoce foi um fator de risco para desenvolver a doença, enquanto a menarca tardia foi um fator protetivo. Estimou-se um aumento de 8% no risco de asma nas mulheres que tiveram menarca precoce e uma redução de mesmo valor para as que tiveram menarca tardia <sup>20</sup>.

Ademais, um estudo que objetivou avaliar os efeitos dos hormônios sexuais na asma durante a puberdade relatou que em homens há uma melhora na função pulmonar após a puberdade, devido ao aumento dos níveis de androgênios, enquanto o oposto ocorre na mulher após a menarca, por conta do aumento do estrogênio. Deste modo, foi descrito que os hormônios andrógenos representam um fator protetivo da função pulmonar nos dois sexos, enquanto os estrogênios apresentam efeitos deletérios nas vias aéreas das mulheres <sup>21</sup>.

Apesar de a maioria dos artigos demonstrarem uma relação entre a idade da menarca e risco de asma, um estudo de coorte feito com 2.492 mulheres não demonstrou nenhuma associação estatisticamente significativa <sup>25</sup>.

### 4.3 ASMA E O CICLO MENSTRUAL

De acordo com diversos estudos clínicos e epidemiológicos, é visto que cerca de 30-40% das mulheres sofrem piora dos sintomas da asma no período perimenstrual <sup>(4)(26)</sup>, principalmente durante as fases de mudanças rápidas nas concentrações de estrogênio e progesterona <sup>4</sup>. Este fenômeno caracteriza o fenótipo da asma perimenstrual (PMA).

Segundo um estudo realizado com base na análise de dados de todas as pacientes asmáticas de uma unidade de saúde da Arábia Saudita, no período de janeiro de 2008 a maio de 2009, foi evidenciado que pacientes do grupo PMA apresentavam asma mais grave do que as do grupo não-PMA <sup>27</sup>. Ademais, em 2012, um estudo transversal populacional, realizado com base em 1.260 asmáticas, evidenciou que mulheres com asma relacionada a menstruação (ARM) visitavam a urgência com mais frequência, apresentavam taxa mais alta de absenteísmo e utilizavam beta-2 agonistas de forma significativamente maior do que mulheres sem ARM, além de possivelmente apresentarem um aumento de mais de 2 vezes na frequência de episódios de asma caracterizados como quase fatais <sup>28</sup>. Demais estudos relatam que, além de ser comum a associação da PMA com quadros mais graves de asma, ela também pode estar relacionada a menor sensibilidade à aspirina e a um menor percentual de Capacidade Vital Forçada (CVF) <sup>29</sup>.

Em um estudo comparativo prospectivo, no qual 33 mulheres com PMA foram avaliadas, notou-se que estas pacientes apresentaram níveis mais baixos de testosterona sérica ao longo do ciclo menstrual, quando comparadas com pacientes sem PMA <sup>26</sup>. É dado que a testosterona tem atividade imunossupressora e anti-inflamatória, o que diminui a resposta Th2 presente em quadros de asma <sup>29</sup>, e que níveis séricos elevados de testosterona livre estão associados a menores chances de asma em mulheres <sup>12</sup>. Ademais, tal hormônio atua nas vias aéreas inferiores induzindo relaxamento brônquico por meio do bloqueio dos canais de cálcio, relaxando a musculatura lisa das vias aéreas e aumentando o fluxo aéreo da região. Logo, é viável que níveis mais baixos de testosterona sérica estejam correlacionados à PMA. Estudos também sugerem que alterações nas prostaglandinas podem contribuir para esse fenótipo <sup>29</sup>.

Além disso, na fase lútea é observado um aumento significativo nos níveis séricos de estradiol em pacientes com PMA <sup>(26)(30)</sup>. É relatado que o aumento da concentração de estradiol que ocorre na fase lútea, no contexto de aumento da razão estradiol/testosterona, pode atuar diminuindo a tolerância do sistema imunológico ao reduzir a atividade de células T reguladoras. Consequentemente, é gerada uma tendência maior à mudança da resposta imune para dependente de Th2, o que acarreta exacerbação da asma neste período, levando a PMA. Ainda na fase lútea do ciclo menstrual, é observado também um aumento da contagem de células inflamatórias totais e das concentrações de IL-5 e IL-8 no escarro das pacientes, quando em comparação com pacientes sem PMA <sup>26</sup>. Acredita-se que isto pode indicar uma mudança temporária para a resposta Th-2 local, no contexto de níveis altos de estradiol, uma vez que estudos em animais já evidenciaram que quantias elevadas estrogênio promovem mudança no sistema imunológico feminino em direção a uma resposta Th2 dependente <sup>26</sup>.

É relatado também, segundo demais estudos, que na fase lútea há maiores concentrações de IgE sérica total e maior grau de hiperresponsividade brônquica em mulheres

com o fenótipo PMA<sup>(31)(32)</sup>, os quais podem ser responsáveis pela maior exacerbação do quadro de asma neste período.

Dentre os estudos analisados há também a confirmação, com base em uma coorte de quase 4.000 mulheres, de que os sintomas respiratórios variam significativamente durante o ciclo menstrual e de que oscilações rítmicas são grandes e consistentes. Tais achados são confirmados com base em fatores que se alteram durante os ciclos, como chance de edema, contratilidade do músculo liso e mediadores inflamatórios<sup>33</sup>.

Outro fator que colabora para alteração da função pulmonar em mulheres asmáticas é a amenorreia. Segundo Real et al., que realizaram um estudo multicêntrico de base populacional na Europa, mulheres com amenorreia por mais de 6 meses apresentam menor volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e CVF reduzida, além de relatarem maior quantia de sintomas respiratórios do que mulheres com menstruações regulares<sup>34</sup>. O relato de períodos irregulares também foi associado à maior chance de desenvolvimento de asma atópica<sup>35</sup>.

É importante ressaltar que o ajuste do tratamento ao ciclo menstrual pode ser viável e eficiente. Como de acordo com relatos as diferenças de sintomatologia variam também em concordância com características individuais de cada mulher, o indicado é que mulheres com asma registrem os padrões da doença durante vários ciclos menstruais, para que ele seja adaptado individualmente com base em suas variações cíclicas<sup>33</sup>.

#### **4.4 ASMA E ANTICONCEPCIONAL**

Para a compreensão da influência dos anticoncepcionais (AC) no comportamento da asma, deve-se primeiramente entender as etapas da produção hormonal feminina. De forma geral, na hipófise ocorre a formação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), que aumentam e diminuem durante o ciclo menstrual, atingindo um pico capaz de induzir a produção ovariana de estrógeno e progesterona, seguida pela ovulação. Com o uso de anticoncepcionais, tem-se a introdução exógena desses hormônios e dessa forma, a hipófise interrompe a produção de FSH e LH por feedback negativo. Consequentemente, as quantidades de estrógeno e de progesterona também caem com o tempo, já que os hormônios hipofisários não estão presentes para estimular o ovário a produzi-los.

Dentre os estudos analisados, foram encontrados diferentes resultados sobre o papel dos métodos anticoncepcionais na asma. Notou-se que, na maioria deles, o uso de AC foi associado com a queda do desenvolvimento da doença e do número de crises graves<sup>(2)(18)(19)(36)</sup>, contudo, o oposto também foi observado em algumas amostragens<sup>(10)(37)</sup>, cursando com piora do quadro. Tal divergência pode ser explicada a partir da atuação da progesterona e do estrógeno sobre a musculatura lisa brônquica, pois por mais que eles sejam os responsáveis pelo relaxamento dessa camada e consequente redução das respostas de contração<sup>37</sup>, esses hormônios também contribuem para o agravamento de processos inflamatórios imunológicos e bioquímicos explicados previamente. Dessa forma, a utilização de AC faz com que a quantidade desses hormônios diminua<sup>22</sup> e a falta deles pode culminar tanto em um aumento das crises por conta da maior broncoconstrição, como em sua redução por meio da atenuação das respostas Th2 dependentes, ILC2 e via AMPc/PKA.

Ademais, em um estudo experimental realizado entre ambos os sexos sobre exposição a alérgenos, foi observado que os hormônios sexuais femininos possuem influência sobre respostas inflamatórias neurogênicas, já que aumentam a ativação de mastócitos e de proteases. Essa ativação atua promovendo interação com receptores tipo 2 ativados por proteases (PAR-

2) da pele, traqueia e vias aéreas que levam a liberação de substância P (SP) e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), grandes destaques nas respostas inflamatórias neutrofílicas e nociceptivas<sup>38</sup>. Em vista disso, o uso de AC diminui tal mecanismo neurogênico e também reduz o risco de perpetuação da inflamação sistêmica, sendo observada redução da quantidade de neutrófilos no escarro de mulheres que realizam uso de AC em relação àquelas que não realizam<sup>14</sup>.

Os anticoncepcionais, nos estudos revisados, também foram analisados em dois diferentes grupos: aqueles que são combinados, ou seja, possuem tanto sintéticos de estrogênio quanto de progesterona e aqueles que são exclusivos de progesterona. Notou-se que mulheres que fazem uso dos exclusivos de progesterona possuem menor sintomatologia e chances de desenvolver asma, porém essa relação ainda não está completamente elucidada e necessita de maior investigação para que determinado uso seja preferível, já que pode ter uma ação anti-inflamatória<sup>(2)(18)</sup>, mas também pode culminar em aumento da IgE, da eosinofilia e do IL-4<sup>31</sup>.

#### **4.5 ASMA E MENOPAUSA**

A principal molécula de estrogênio produzida pelas mulheres em seus anos reprodutivos é o estradiol, ao contrário do que ocorre na menopausa, período no qual há produção de elevados níveis de estrona, enquanto os de estradiol são abruptamente reduzidos. A menopausa é caracterizada pela redução geral dos níveis de estrogênio e progesterona no organismo feminino e, em mulheres com mais de 50 anos, pode estar associada tanto ao início da asma quanto à deterioração de uma condição de asma preexistente. Neste contexto, a incidência da asma está relacionada à queda súbita dos níveis de estrogênio e ao consequente comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal que ocorre durante esta transição<sup>39</sup>.

Neste ínterim, é sugerido que a asma de início tardio pode surgir por conta das mudanças de inflamação sistêmicas que ocorrem no período da menopausa, uma vez que a redução dos níveis de estradiol diminui potencialmente o efeito protetor sobre os pulmões, o que aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento da asma e de sintomas respiratórios. Suportam essa hipótese dados que confirmam que o risco de asma de início recente é significativamente maior em mulheres que estão em transição ou no período pós-menopausa, quando em comparação com pacientes fora da menopausa, e que estes achados, segundo o acompanhamento das pacientes, não podem ser consequência do envelhecimento em geral<sup>40</sup>.

Além disso, a asma que atinge mulheres na menopausa tende a ser mais agressiva. Estudos mostram que, após essa fase, pacientes asmáticas possuem maior susceptibilidade ao aprisionamento aéreo quando em comparação com pacientes em ciclo reprodutivo. Essa maior propensão pode ocorrer devido à redução do recuo elástico pulmonar, relacionado à idade e também à asma de longa data<sup>34</sup>. Ademais, a inflamação das vias aéreas de pacientes na pós menopausa é caracterizada por exacerbações mais frequentes e mais graves, além de ter uma resposta mais fraca ao tratamento anti-inflamatório<sup>40</sup>.

É dado também que asmáticas menopausadas apresentam incidência mais frequente de obstrução irreversível das vias aéreas quando em comparação com asmáticas que estão na pré-menopausa<sup>34</sup>. Bialek-Gosk et al., ao comparar um grupo de mulheres menopausadas com asma preexistente a um grupo de mulheres que apresentaram o início da doença após a menopausa, evidenciaram que as mulheres que compunham o primeiro grupo apresentaram VEF1 mais baixo e maior proporção de pacientes com obstrução irreversível das vias aéreas<sup>34</sup>, o que sugere que a duração da doença também é um fator relevante para o comprometimento pulmonar destas pacientes.

Também é visto que pacientes menopausadas com asma grave possuem maiores concentrações de 17 $\beta$ -estradiol (E2) livre em comparação com pacientes portadoras de asma leve a moderada e menopausadas saudáveis. Tal fato pode colaborar para a gravidade da asma na pós-menopausa, uma vez que níveis aumentados de E2 no trato respiratório têm a capacidade de fixar neutrófilos ao epitélio das vias aéreas inferiores, causando estresse oxidativo local <sup>39</sup>.

Outras condições que podem colaborar para o risco aumentado de asma na menopausa são a exposição a agentes químicos <sup>17</sup> e a composição da terapia de reposição hormonal (TRH)<sup>19</sup>. Agentes químicos que atuam como desreguladores endócrinos e demais compostos químicos associados a asma são comumente encontrados em produtos utilizados com maior frequência por mulheres. Neste contexto, tais substâncias podem interagir com receptores de hormônios sexuais femininos ao longo da vida da mulher, gerando uma suscetibilidade prolongada ao desenvolvimento de asma após a menopausa <sup>17</sup>. Já em relação a TRH, o uso isolado de estrogênio é um fator que colabora de forma estatisticamente significativa para um maior risco de asma na menopausa, quando em comparação ao uso de estrogênio combinado com progesterona <sup>19</sup>.

Sobre a menopausa e o IMC, é evidenciado que mulheres diagnosticadas com sobrepeso ou obesidade apresentam maior risco de desenvolver asma tanto na transição para a menopausa e no período pós-menopausa quanto em caso de menopausa cirúrgica <sup>6</sup>.

## 5. CONCLUSÕES

Foi abordada a relação entre as manifestações da asma e as múltiplas fases da vida da mulher.

Na puberdade, notou-se que a menarca precoce é um fator de risco para o desenvolvimento da asma, devido principalmente ao aumento dos níveis de estrogênio. Por outro lado, a menarca tardia diminui a possibilidade de sensibilização alérgica, sendo, portanto, um fator protetivo.

Sobre o ciclo menstrual, múltiplas variáveis são consideradas. É observado que, principalmente ao longo da fase lútea, mulheres podem apresentar sintomas mais exacerbados, por exemplo. Além disso, mulheres que apresentam PMA são caracterizadas por um grau significativamente maior de hiperreatividade brônquica e maiores concentrações de IgE sérica total. Apesar do assunto ser vasto, a quantidade de estudos sobre o assunto ainda é escassa. É importante ressaltar a necessidade de mais pesquisas nesta área, uma vez que existem particularidades no ciclo de cada mulher, o que demanda um tratamento individualizado.

Já em relação ao uso de anticoncepcionais, notou-se resultados divergentes entre os estudos analisados. É relatado que estes podem acarretar tanto melhora quanto piora do quadro, em decorrência das alterações hormonais exógenas e endógenas que promovem.

A respeito da menopausa, conclui-se que ela age contribuindo tanto para o aumento do risco de surgimento da asma quanto para o desenvolvimento de um quadro asmático mais grave. Tal cenário se deve a diversos fatores, sendo eles relacionados principalmente à mudança de eixo hormonal que ocorre neste período: a significativa redução de estradiol no organismo feminino.

Nota-se que ainda existem inúmeros aspectos contraditórios sobre a influência dos hormônios sexuais na asma. Sendo assim, são necessários mais estudos que contribuam com a análise dessas relações, para que haja melhor compreensão do impacto hormonal na saúde respiratória feminina e estabelecimento de condutas adequadas.



## Referências

1. Cephus JY, Stier MT, Fuseini H, Yung JA, Toki S, Bloodworth MH, et al. Testosterone Attenuates Group 2 Innate Lymphoid Cell-Mediated Airway Inflammation. *Cell Rep* [Internet]. 2017;21(9):2487–99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.10.110>
2. Nwaru BI, Pillinger R, Tibble H, Shah SA, Ryan D, Critchley H, et al. Hormonal contraceptives and onset of asthma in reproductive-age women: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(2):438–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.027>
3. Lokaj-Berisha V, Gacaferri Lumezi B, Berisha N. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone in Albanian female patients with allergic disease. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85214-5>
4. Choi JH, Lee B, Han K Do, Hwang SH, Cho JH. The impact of parity and age at first and last childbirth on the prevalence of delayed-onset asthma in women: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Maturitas* [Internet]. 2017;97:22–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.12.006>
5. Wegienka, G., Bobbitt, K. R, Woodcroft, K. J., & Havstad, S. Regulatory T cells vary over bleeding segments in asthmatic and non-asthmatic women. *J Reproductive Immunol* [Internet]. 2011; 89(2):192-198. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.03.002>
6. Matulonga-Diakiese B, Courbon D, Fournier A, Sanchez M, Bédard A, Mesrine S, et al. Risk of asthma onset after natural and surgical menopause: Results from the French E3N cohort. *Maturitas* [Internet]. 2018;118(June):44–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.10.006>
7. Keselman A, Fang X, White PB, Heller NM. Estrogen Signaling Contributes to Sex Differences in Macrophage Polarization during Asthma. *J Immunol*. 2017;199(5):1573–83.
8. Becerra-Díaz M, Strickland AB, Keselman A, Heller NM. Androgen and Androgen Receptor as Enhancers of M2 Macrophage Polarization in Allergic Lung Inflammation. *J Immunol*. 2018;201(10):2923–33.
9. Laffont S, Blanquart E, Savignac M, Cénac C, Laverny G, Metzger D, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med*. 2017;214(6):1581–92.
10. Vélez-Ortega AC, Temprano J, Reneer MC, Ellis GI, McCool A, Gardner T, et al. Enhanced generation of suppressor t cells in patients with asthma taking oral contraceptives. *J Asthma*. 2013;50(3):223–30.
11. Takeda M, Tanabe M, Ito W, Ueki S, Konno Y, Chihara M, et al. Gender difference in allergic airway remodelling and immunoglobulin production in mouse model of asthma. *Respirology*. 2013;18(5):797–806.

12. Han YY, Forno E, Celedón JC. Sex steroid hormones and asthma in a nationwide study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(2):158–66.
13. Ambhore NS, Kalidhindi RSR, Loganathan J, Sathish V. Role of differential estrogen receptor activation in airway hyperreactivity and remodeling in a murine model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;61(4):469–80.
14. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Upham JW, Wood LG. Sex hormones and systemic inflammation are modulators of the obese-asthma phenotype. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(7):1037–47.
15. Townsend EA, Sathish V, Thompson MA, Pabelick CM, Prakash YS. Estrogen effects on human airway smooth muscle involve cAMP and protein kinase A. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2012 Sep 21 [cited 2021 Jul 20];303. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00023.2012>
16. Newcomb DC, Cephus JY, et al. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2015 Aug 01 [cited 2021 Jun 29];136. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.046>
17. Becerril-Ángeles M, Vargas MH, et al. Factors related to changes in the asthma male: female ratio by age in 403 Mexican counties. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jul 14];123. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.06.016>
18. Lieberoth S, Gade E, et al. Early menarche is associated with increased risk of asthma: Prospective population-based study of twins. *Respiratory Medicine* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 14];109. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.007>
19. Wei J, Gerlich J, et al. Hormonal factors and incident asthma and allergic rhinitis during puberty in girls. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 15]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.04.019>
20. Minelli C, Van der Plaat DA, et al. Age at puberty and risk of asthma: A Mendelian randomisation study. *PLoS Medicine* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 15]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002634>
21. DeBoer M, Phillips B, et al. Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma. *BMC Pulmonary Medicine* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 28]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0612-x>

22. Macsali F, Real F, et al. Early age at menarche, lung function, and adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 14]; Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1886OC>
23. Al-Sahab B, Hamadeh M, et al. Early menarche predicts incidence of asthma in early adulthood. *American Journal of Epidemiology* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jul 16]; Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwq324>
24. Kim Y, Lee E, et al. Association between menarche and increased bronchial hyper-responsiveness during puberty in female children and adolescents. *Pediatric Pulmonology* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 15]; Available from: <https://doi.org/10.1002/ppul.23433>
25. Hansen S, Probst-Hensch N, et al. Early menarche and new onset of asthma: Results from the SAPALDIA cohort study. *Maturitas* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 16]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.012>
26. Semik-Orzech A, et al. Serum estradiol concentration, estradiol-to-progesterone ratio and sputum IL-5 and IL-8 concentrations are increased in luteal phase of the menstrual cycle in perimenstrual asthma patients. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 16]; Available from: <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.09>
27. Sabry EY. Relation of perimenstrual asthma with disease severity and other allergic comorbidities-the first report of perimenstrual asthma prevalence in Saudi Arabia. *Allergologia et Immunopathologia* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 30]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2010.02.011>
28. Thornton J, Lewis J, Lebrun CM, Licskai CJ. Clinical characteristics of women with menstrual-linked asthma. *Respiratory Medicine*. 2012 Sep;106(9):1236–43.
29. Rao CK, Moore CG, Bleecker E, Busse WW, Calhoun W, Castro M, et al. Characteristics of Perimenstrual Asthma and Its Relation to Asthma Severity and Control. *Chest*. 2013 Apr;143(4):984–92.
30. Lisspers K, Stållberg B, Janson C, Johansson G, Svärdsudd K. Sex-differences in quality of life and asthma control in Swedish asthma patients. *Journal of Asthma*. 2013 Sep 25;50(10):1090–5.
31. Payne AS, Freishtat RJ. Conserved Steroid Hormone Homology Converges on Nuclear Factor  $\kappa$ B to Modulate Inflammation in Asthma. *Journal of Investigative Medicine*. 2012 Jan 1;60(1):13–7.
32. Skoczynski S, Semik-Orzech A, Sozanska E, Szanecki W, Kołodziejczyk K, Radziewicz-Winnicki I, et al. Bronchial hyperreactivity in perimenstrual asthma is associated with

increased Th-2 response in lower airways. *Journal of Thoracic Disease*. 2017 Jul;9(7):2015–21.

33. Macsali F, Svanes C, Sothorn RB, Benediktsdottir B, Bjørge L, Dratva J, et al. Menstrual Cycle and Respiratory Symptoms in a General Nordic–Baltic Population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013 Feb 15;187(4):366–73.

34. Bialek-Gosk K, Maskey-Warzechowska M, Krenke R, Dabrowska M, Paplinska-Goryca M, Nejman-Gryz P, et al. Menopausal asthma—much ado about nothing? An observational study. *Journal of Asthma*. 2017 Dec 14;55(11):1197–204.

35. Galobardes B, Patel S, Henderson J, Jeffreys M, Smith GD. The Association Between Irregular Menstruations and Acne With Asthma and Atopy Phenotypes. *American Journal of Epidemiology*. 2012 Sep 30;176(8):733–7.

36. Nwaru BI, Sheikh A. Hormonal contraceptives and asthma in women of reproductive age: analysis of data from serial national Scottish Health Surveys. *Journal of the Royal Society of Medicine [Internet]*. 2015 Sep 1 [cited 2020 Aug 13];108(9):358–71. Available from: <https://doi.org/10.1177/0141076815588320>

37. Erkoçoğlu M, Kaya A, Azkur D, Özyer Ş, Özcan C, Beşli M, et al. The effect of oral contraceptives on current wheezing in young women. *Allergologia et Immunopathologia*. 2013 May;41(3):169–75.

38. Keselman A, Fang X, White PB, Heller NM. Estrogen Signaling Contributes to Sex Differences in Macrophage Polarization during Asthma. *The Journal of Immunology*. 2017 Jul 31;199(5):1573–83.

39. Scioscia G, Carpagnano GE, Lacedonia D, Soccio P, Quarato CMI, Trabace L, et al. The Role of Airways 17 $\beta$ -Estradiol as a Biomarker of Severity in Postmenopausal Asthma: A Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Jun 29;9(7):2037.

40. Triebner K, Johannessen A, Puggini L, Benediksdóttir B, Bertelsen RJ, Bifulco E, et al. Menopause as a predictor of new-onset asthma: A longitudinal Northern European population study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Jan;137(1):50-57.e6.