

Artigo de Revisão de Literatura

Asma – Diferenças entre os géneros

Asthma – Differences between genders

Inês Ramalho ¹, Raquel Barros ^{1,2*}

¹ Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa, 1350-125, Lisboa, inesramalho5288@esscvp.eu

² Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte - Hospital Pulido Valente, 1769-001 Lisboa, rbarros@esscvp.eu

A asma é uma doença heterogénea caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas. A avaliação do impacto do género nesta patologia é atualmente uma área pertinente de investigação. O objetivo do presente artigo de revisão foi caracterizar através da análise da literatura as diferenças entre os géneros na asma, no respeitante à prevalência e incidência da patologia, características do sistema respiratório, imunologia e genética. A incidência e prevalência de asma difere ao longo da vida consoante o género. O género masculino, na fase pré-puberal, tem uma maior incidência e prevalência de asma que o género feminino, todavia esta tendência inverte-se durante a adolescência. As mulheres apresentam 62% mais probabilidades de desenvolver asma que os homens. Os géneros diferem relativamente às características do sistema respiratório, o que contribui para as desigualdades na prevalência de asma. A resposta imunológica difere entre os géneros, as mulheres possuem uma resposta imunológica mais efetiva o que reduz a probabilidade de desenvolverem infeções, porém torna-as mais suscetíveis ao desenvolvimento de asma comparativamente aos homens. A asma é determinada geneticamente. Foram associados a esta patologia mais de 100 genes, estando estes envolvidos no sistema imunológico, processo inflamatório, estrutura das vias aéreas e função pulmonar. Foram identificadas diferenças entre os géneros em indivíduos asmáticos no respeitante aos aspetos considerados. É importante esclarecer o impacto do género nesta patologia nos diferentes períodos da vida dos indivíduos de forma a auxiliar no diagnóstico, terapêutica e monitorização da asma de acordo com as particularidades inerentes a cada um dos géneros.

Asthma is a heterogeneous disease characterized by chronic inflammation of the airways. The evaluation of the impact of gender on this disease is currently a relevant research topic. The aim of this review article was to characterize through literature review the gender differences in asthma, regarding asthma prevalence and incidence, respiratory system characteristics, immunology, and genetics. The incidence and prevalence of asthma differs throughout life according to gender. Males in the prepubertal stage have a higher incidence and prevalence of asthma than females,

but this trend reverses during adolescence. Females are 62% more likely to develop asthma than males. The genders differ in respiratory system characteristics, which contributes to the inequalities in asthma prevalence. The immune response differs between genders, women have a more effective immune response which reduces their likelihood of developing infections but makes them more susceptible to developing asthma compared to men. Asthma is genetically determined. More than 100 genes have been associated with this disease and are involved in the immune system, inflammatory process, airway structure and lung function. Gender differences have been identified in asthmatic individuals regarding the considered aspects. It is important to clarify the impact of gender on this disease in the different life periods of the individuals, in order to improve the diagnosis, therapy and monitorization of asthma according to the inherent particularities of each gender.

PALAVRAS-CHAVE: *Asma; prevalência; incidência; sistema respiratório; imunologia; genética.*

KEY WORDS: *Asthma; prevalence; incidence; respiratory system; immunology; genetics.*

Submetido em 28.01.2022; Aceite em 11.04.2022; Publicado em 29.07.2022.

* **Correspondência:** Raquel Barros.

Morada: Av. de Ceuta, Ed Urbiceuta,1350-125, Lisboa. **Email:** rbarros@esscvp.eu

INTRODUÇÃO

Segundo a definição da Global Initiative for Asthma (GINA) a asma é uma doença heterogénea caracterizada por inflamação crónica das vias aéreas. É um processo que inclui alterações celulares (infiltração da parede da via aérea por células inflamatórias) e alterações estruturais (espessamento de todos os componentes da parede da via aérea). Embora o processo inflamatório ocorra em toda a árvore traqueobrônquica, foi recentemente demonstrado que a distribuição da infiltração eosinofílica dentro da parede da via aérea varia significativamente entre as vias aéreas de maior e menor calibre. As vias aéreas periféricas incluem uma elevada presença de eosinófilos na secção "exterior" da parede (entre o músculo liso e as ligações alveolares), enquanto a maior densidade de eosinófilos nas vias aéreas centrais está na secção "interior" da parede (entre o músculo liso e a membrana basal). Estas diferenças regionais na densidade das células inflamatórias podem ter importantes implicações fisiológicas nos mecanismos que contribuem para a limitação do débito aéreo^{1,2}.

Grupos reconhecíveis de características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas são frequentemente chamados de fenótipos de asma. A asma alérgica é o fenótipo de asma mais facilmente reconhecido, tem início geralmente na infância e está associado a história progressiva e/ou familiar de doença alérgica (eczema, rinite alérgica ou alergia a alimentos ou medicamentos). O estudo das secreções brônquicas, antes do início do tratamento, revela comumente inflamação eosinofílica, que responde positivamente ao tratamento com corticosteroides inalados (CI). Na asma não alérgica, o perfil celular das secreções brônquicas pode ser neutrofílico, eosinofílico ou conter apenas algumas células inflamatórias, existindo por isso uma menor resposta aos CI. A asma de início na idade adulta (início tardio) ocorre predominantemente no género feminino (importante o diagnóstico diferencial com asma ocupacional), tende a não existir componente alérgica e geralmente nestes doentes são necessárias doses mais elevadas de CI (podem ser refratários aos CI). A asma com limitação persistente do débito aéreo surge sobretudo em indivíduos com asma de longa duração em que ocorreu o *remodeling* das vias aéreas e a obstrução

brônquica tornou-se persistente ou não reversível. Na asma com obesidade, alguns doentes apresentam sintomas respiratórios proeminentes, porém pouca inflamação eosinofílica das vias aéreas¹.

A asma afeta 1 a 18% da população variando a prevalência entre países¹, encontra-se em 16º lugar entre as principais causas de anos vividos com incapacidade. Cerca de 300 milhões de pessoas têm asma em todo o mundo, sendo provável que até 2025 mais 100 milhões possam ser afetadas³. A incidência e prevalência da asma difere ao longo da vida consoante o género. O género masculino, na fase pré-puberal, tem uma maior incidência, prevalência e taxa de hospitalização de asma do que o género feminino, todavia esta tendência inverte-se durante a adolescência. Na idade adulta as mulheres apresentam uma maior prevalência de asma, diferentes fenótipos, maior gravidade da doença, maior número de exacerbações e hospitalizações e maior mortalidade comparativamente aos homens⁴⁻⁸.

As razões para estas diferenças entre os géneros são desconhecidas, no entanto pondera-se que estejam relacionados com fatores imunológicos e hormonais e/ou a diferenças nas respostas específicas do género à exposição ambiental ou profissional. Os homens e as mulheres diferem na intensidade da resposta imunitária, uma vez que as hormonas sexuais atuam como importantes moduladores da mesma, a testosterona desempenha geralmente uma atividade imunossupressora, enquanto o estrogénio tende a ser imunoestimulante⁴. A maior resposta imunitária nas mulheres torna-as mais suscetíveis à auto-imunidade e à alergia. Embora as diferenças sexuais relativamente à imunidade estejam bem documentadas, pouco se sabe sobre os mecanismos celulares e moleculares subjacentes a estas diferenças, particularmente no respeitante à asma alérgica⁵.

A avaliação do impacto do género na asma suscita atualmente um grande interesse e é uma área pertinente de investigação. Ainda existem muitos aspetos não completamente esclarecidos sobre esta temática, nomeadamente se o género feminino apresenta, ao longo de toda a idade reprodutiva, um

maior risco de desenvolvimento de asma. Compreender as diferenças entre os géneros, relativamente às particularidades desta patologia, é importante para proporcionar uma educação eficaz e planos de gestão personalizados para os doentes ao longo da sua vida^{4,9,10}.

Definiu-se como objetivo do presente artigo de revisão, clarificar através da análise da literatura as diferenças entre os géneros na asma, no respeitante à prevalência e incidência de asma, características do sistema respiratório, imunologia e genética.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura de publicações indexadas na MEDLINE, PubMed e SciELO. Foram também incluídos documentos de outras origens com reconhecido interesse para o tema estudado. Foram utilizadas como palavras-chave (individuais ou conjugadas com os Operadores Booleanos – E, OU e NÃO): Asma, género, diferenças, prevalência, incidência, sistema respiratório, suscetibilidade, imunologia e genética e seus equivalentes em inglês e espanhol.

Não foi estabelecido um intervalo de tempo para a inclusão dos artigos, de forma a haver uma maior abrangência nos resultados e um conhecimento mais aprofundado acerca da temática em estudo, optando-se por considerar os que estavam disponíveis de forma livre na *internet* e que contivessem informação relevante para o artigo desenvolvido. Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão de literatura, *guidelines* e literatura cinzenta com conteúdo considerado relevante pelos autores. Foram obtidos 223 artigos, dos quais 82 foram excluídos por não estarem diretamente relacionados com o tema, 24 por não apresentarem uma descrição metodológica adequada, 47 por apenas estar disponível o *abstract* e 25 por estarem redigidos noutra língua além do português, inglês ou espanhol. Para a presente revisão de literatura foram selecionados 45 artigos/documentos.

DIFERENÇAS NA PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DE ASMA ENTRE OS GÊNEROS

A prevalência de asma tem vindo a aumentar em todo o mundo nas últimas décadas¹¹. A disparidade no risco, incidência, prevalência e gravidade da asma entre os gêneros é bem estabelecida e está relatada por dados epidemiológicos¹²⁻¹⁵. As diferenças entre os gêneros não são constantes ao longo da vida dos indivíduos, uma vez que na infância as crianças do género masculino apresentam uma maior prevalência de asma comparativamente às do género feminino, com aumento da atopia, pieira, níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) e uso de medicação para a asma. Todavia, na adolescência é observada uma reversão da mesma sendo, após a puberdade, o género feminino a apresentar maior prevalência e gravidade da asma, ocorrendo com maior frequência em mulheres após os 20 anos de idade. Após a menopausa, a incidência de asma reduz no género feminino, tornando-se semelhante entre os géneros¹²⁻²¹. Existem poucos dados relativamente à incidência da asma em idosos, no entanto, na Pesquisa de Saúde Respiratória da Comunidade Europeia (ECRHS), 47 centros relataram predominância de asmáticos idosos do género feminino^{13,17}.

Estudos recentes sobre esta temática mostraram o aumento da prevalência de asma no género feminino e a inversão das proporções entre os géneros com a idade. No programa de Investigação da Asma Grave

(SARP), foram investigadas as desigualdades entre os géneros relativamente às diferenças da incidência, prevalência e gravidade da asma. Foi observado entre os 4 e os 14 anos uma maior prevalência de asma no género masculino comparativamente ao feminino com percentagens de 11,5% e 9,9% respetivamente²¹. Crianças do género masculino também apresentaram o dobro da probabilidade de serem hospitalizados por exacerbações de asma que crianças do género feminino¹³. Em contrapartida, após a puberdade a asma tornou-se mais prevalente e grave nas mulheres tornando-se após a idade da menopausa mais grave nos homens. Foi ainda relatado que indivíduos de ambos os géneros com função pulmonar de base semelhante apresentavam maior sintomatologia e mais exacerbações no género feminino comparativamente ao masculino, resultando numa pior qualidade de vida nas mulheres²¹.

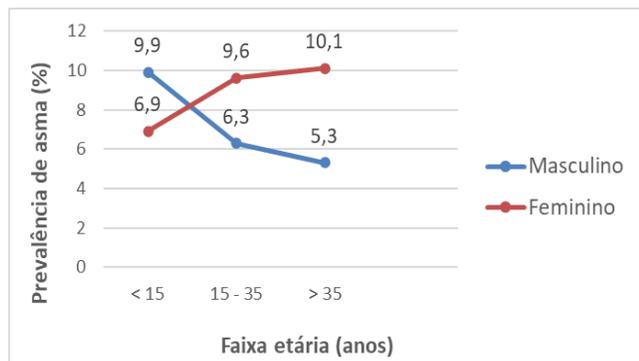
Os dados da American Lung Association também foram ao encontro das desigualdades entre os géneros, uma vez que as mulheres apresentaram 62% mais probabilidades de desenvolver asma que os homens e uma prevalência de asma 35% mais elevada²¹. A prevalência de asma em ambos os géneros e de acordo com a fase da vida foi investigada por diversas entidades, na presente investigação destacam-se os dados apresentados por Pignataro et al.²¹ (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de asma por género e fase da vida (adaptado de Pignataro et al.²¹).

	PREVALÊNCIA FEMININA	PREVALÊNCIA MASCULINA	PREVALÊNCIA DURANTE INFÂNCIA	PREVALÊNCIA APÓS A PUBERDADE
National Center for Health Statistics ²²	9,2%	7,0%	Masculino > Feminino	Feminino > Masculino
American Lung Association ²³	9,7%	7,2%	Masculino > Feminino	Feminino > Masculino
Centro de Doenças, Controle e Prevenção (CDC) ²⁴	10,4%	6,5%	Masculino > Feminino	Feminino > Masculino

A National Health Interview Survey nos Estados Unidos da América (EUA) também investigou a prevalência de asma por género e idade, tendo observado na faixa etária dos 15 anos uma prevalência superior de asma no género masculino comparativamente ao feminino, em idades compreendidas entre os 15 e os 35 anos ocorreu uma inversão da tendência sendo a prevalência desta doença superior nas mulheres comparativamente aos homens, esta tendência persistiu após os 35 anos²¹ (Figura 1).

Figura 1 - Prevalência de asma por género e idade segundo o National Health Interview Survey (adaptado de Pignataro et al.²¹)



Segundo Weiler et al, atletas de alta competição revelaram maior prevalência de asma comparativamente à população geral. Nos EUA, foi estudada uma equipa olímpica em que se verificou que 15% dos atletas tinham diagnóstico de asma, sendo no género feminino que se constatou a maior prevalência da doença (19,5% nas mulheres e 14,3% nos homens). Nystad et al. chegaram a conclusões semelhantes num estudo realizado com atletas noruegueses, em que se observou uma maior prevalência de asma em atletas do género feminino¹⁷.

CARACTERÍSTICAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO – DIFERENÇAS ENTRE OS GÉNEROS

As diferenças na morfologia, função e atividade do sistema respiratório entre os géneros remetem-nos

para o início da vida humana, ou seja, para o desenvolvimento fetal e pós-natal, uma vez que são estes os períodos determinantes para a formação do sistema respiratório. As diferenças nas características do sistema respiratório inerentes ao género influenciam as desigualdades na prevalência de asma, uma vez que a estrutura pulmonar é um fator condicionador importante da função ventilatória²⁵⁻²⁹.

No útero, o desenvolvimento pulmonar é mais precoce em fetos do género feminino que em fetos do género masculino, diferenças que se evidenciam desde a 16ª semana de gestação^{25,28}. Entre a 26ª e a 36ª semanas de gestação, é possível observar diferenças entre os géneros relativamente à quantidade de fosfolipídios, o que se reflete na produção de surfactante e na alveologénese. As diferenças entre os géneros relativamente à produção de surfactante dependem de hormonas sexuais como o estradiol e a testosterona, a primeira estimula a produção e secreção de surfactante e a segunda atrasa a produção do mesmo^{25,28}. Durante as últimas quatro semanas de gestação observa-se uma menor resistência das vias aéreas no feto do género feminino comparativamente ao género masculino^{25,28}.

De maneira a acomodar o feto durante o período gestacional, o organismo feminino sofre diversas alterações, nomeadamente endócrinas. Hormonas como a progesterona e o estradiol são importantes para a manutenção e progressão da gestação e desenvolvimento fetal, no entanto, em grávidas com *stress* pré-natal observa-se uma influência negativa nesta adaptação levando a uma diminuição da progesterona materna. Níveis mais baixos de progesterona durante a gravidez parecem estar associados a um risco acrescido de doenças alérgicas das vias aéreas em fetos do género feminino²¹.

Desde o nascimento até à idade adulta os pulmões sofrem um processo de crescimento e maturação. No género masculino o desenvolvimento pulmonar é dissinápico, isto é, o crescimento das vias aéreas e o crescimento do parênquima pulmonar é desproporcional. O crescimento das vias aéreas ocorre de forma mais lenta que o crescimento do parênquima pulmonar o que resulta num menor

número de alvéolos em comparação com o número de vias aéreas, sendo este um fator que se tem associado ao aumento da prevalência da asma no gênero masculino na primeira década de vida. No gênero feminino, durante a infância, o desenvolvimento pulmonar é proporcional, todavia na idade adulta as vias aéreas começam a crescer mais rápido que o parênquima pulmonar, apresentando nessa fase um desenvolvimento pulmonar dissinápico, o que pode explicar o aumento da prevalência de asma e da gravidade das manifestações clínicas em mulheres adultas^{6,25-30}.

Na idade adulta, a estrutura pulmonar em indivíduos com o mesmo peso e altura são distintas entre os gêneros. Os homens apresentam dimensões pulmonares maiores que as mulheres e conseqüentemente um maior número de brônquios, maior área alveolar e maior calibre das vias aéreas²⁶. No entanto, após os 30 anos, em ambos os gêneros, ocorrem alterações na morfometria pulmonar, que se reflete numa diminuição do volume de ar alveolar, na redução do tecido conjuntivo, na diminuição da *compliance* e na diminuição do débito expiratório do pulmão. Estas alterações evidenciam-se de forma mais lenta no gênero feminino que no gênero masculino. O mesmo se verifica com a capacidade de difusão, esta é superior nos homens comparativamente às mulheres, porém com o envelhecimento verifica-se um maior declínio desta variável nos homens. Nas mulheres, o declínio da capacidade de difusão não é tão pronunciado possivelmente devido à capacidade do estrogênio manter a integridade dos vasos sanguíneos²⁶.

DIFERENÇAS IMUNOLÓGICAS ENTRE OS GÊNEROS – ASMA

A asma sendo uma doença heterogênea, pode apresentar vários fenótipos, pelo que se torna imperativo compreender os mecanismos fisiopatológicos que conduzem à inflamação das vias aéreas, produção de muco, hiperreatividade e *remodeling* das vias aéreas^{13,31}. A inflamação brônquica constitui o mecanismo fisiopatológico mais importante na asma e resulta de interações

complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas. A mucosa brônquica inflamada torna-se hiperreativa a diversos estímulos, sejam eles alérgicos ou não alérgicos³² (Figura 2).

As condições patológicas alérgicas são provocadas por reações amplificadas do sistema imunitário, sendo estas mediadas pela resposta imune do tipo 2 (Th2) contra alérgenos inalados (ácaros, pólen, produtos poluentes, entre outros), desencadeando inflamação eosinofílica nas vias aéreas^{5,8,14,30}. Esta inflamação é promovida pela produção excessiva de citocinas do tipo 2, interleucina (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13, mastócitos e imunoglobina E (IgE) nos pulmões^{5,8,14,30}. Na asma não alérgica verifica-se um nível baixo ou nulo de inflamação mediada pela resposta imune do tipo 2, ocorre sim um aumento de neutrófilos mediados pela resposta imune do tipo 1 (Th1) ou do tipo 17 (Th17) desencadeando inflamação neutrofílica^{14,32-34}.

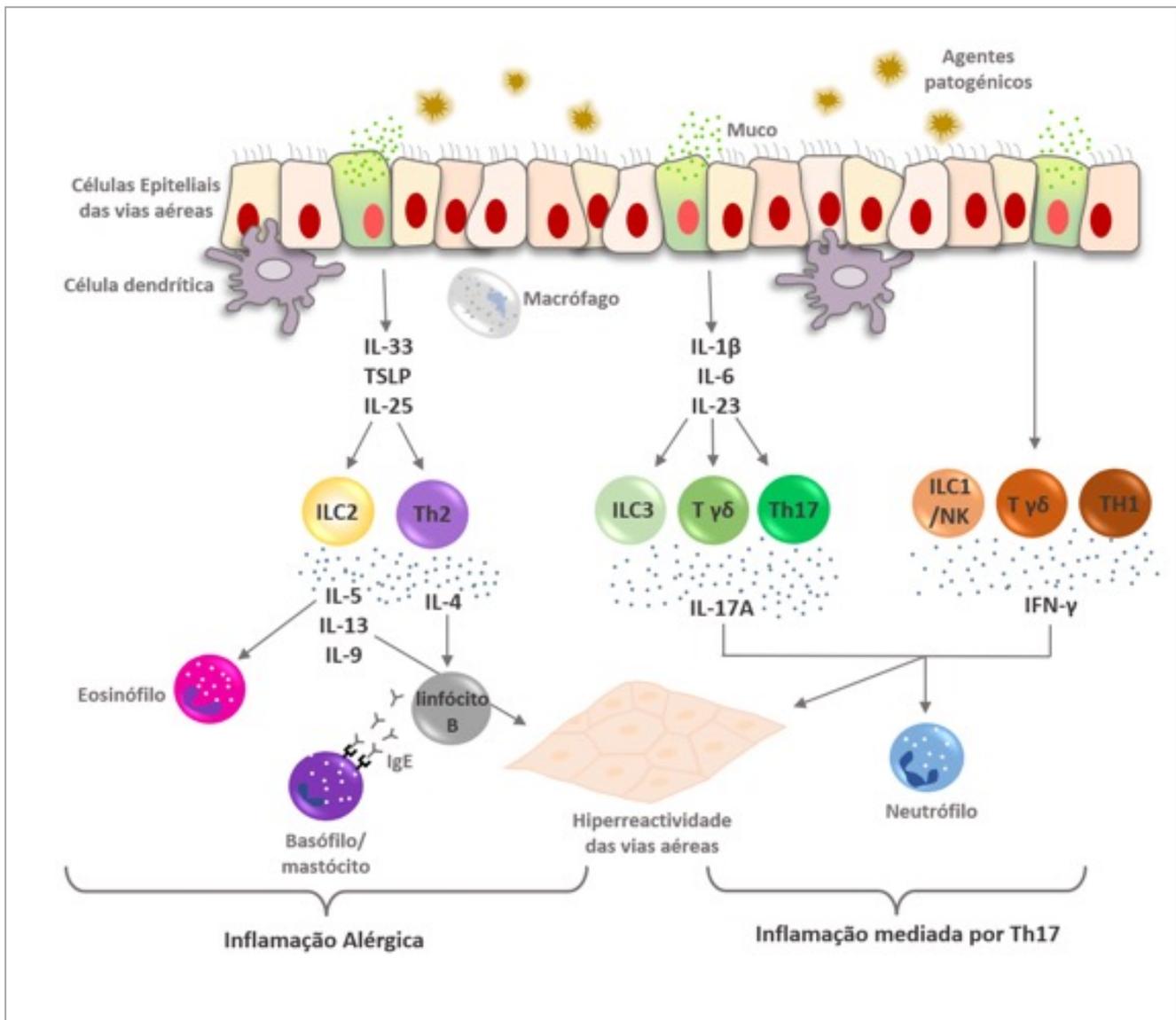
A resposta inflamatória do tipo 2 é causada pela atividade enzimática dos alérgenos que promovem danos sob as camadas epiteliais, promovendo a ativação de células dendríticas presentes na mucosa brônquica. As células dendríticas são responsáveis pela captação do alérgeno e apresentação do mesmo ao sistema imunitário, fazendo com que haja secreção de citocinas IL-25 e IL-33 e linfopoietina derivada do estroma tímico (TSLP)^{5,8,14}. Estas citocinas têm um papel relevante na interação com as células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) presentes no pulmão promovendo a diferenciação de células T CD4 em linfócitos Th2^{5,34}. As células Th2 contribuem para a produção de IL-4 e estimulação de linfócitos B. A IL-4 permite, à semelhança das ILC2, o aumento da diferenciação de outras células T CD4 em Th2, enquanto a estimulação dos linfócitos B é responsável pela secreção de IgE específicas do alérgeno. A IgE é responsável pela estimulação dos mastócitos e pela liberação de mediadores inflamatórios em conjunto com as células Th2, ocorrendo a secreção de IL-5 (responsável pelo recrutamento de eosinófilos) e IL-13 (responsável pelo aumento da produção de muco) que promovem o aumento das secreções brônquicas e da broncoconstrição responsáveis pelo surgimento de limitação do débito aéreo e conseqüentemente

pelas manifestações clínicas da asma^{5,32,34}.

A asma neutrofílica pode ser observada em doentes com asma grave e em aproximadamente metade dos indivíduos com asma ligeira e moderada estando esta implicada em exacerbações, asma noturna, asma em indivíduos fumadores, asma ocupacional, asma desencadeada por poluentes, asma fatal e presença de infeção bacteriana persistente³³.

A resposta inflamatória do tipo 1 ou 17 é causada por uma deficiente eliminação bacteriana por parte dos neutrófilos, provocando um comprometimento celular. Este fenótipo da asma é caracterizado por uma concentração de neutrófilos aumentada nas secreções e no fluido de lavagem broncoalveolar, resultado do aumento da secreção de IL-17A e/ou células secretoras de interferão γ (IFN- γ)^{13,14,32,33}.

Figura 2 - Regulação das diferentes vias inflamatórias das vias aéreas na asma (Adaptado de Yung et al.¹⁴).



A citocina IL-17A é secretada pelas células CD4 + T auxiliares 17 (Th17), células T gama/delta ($\gamma\delta$), neutrófilos e células linfoides inatas do tipo 3 (ILC3). Esta citocina tem como principal função o recrutamento de neutrófilos, apresentando por isso um importante papel no curso da inflamação causada por bactérias extracelulares. É induzida por células CD4 + Th1, células T citotóxicas, células *Natural Killer* (NK) e células T $\gamma\delta$ e tem como principal função a estimulação de macrófagos^{13,14,32,33}. Estes mecanismos irão estimular a ativação dos neutrófilos que consequentemente secretarão mediadores inflamatórios provocando hipersecreção de muco e *remodeling* das vias aéreas desencadeando a agudização da asma³³. Embora seja mais comum a inflamação das vias aéreas imunomediada do tipo 2, o aumento de IL-17A encontra-se associado a fenótipos mais graves de doença. Um estudo realizado pelos autores Fuseini et al. demonstrou que as mulheres com asma grave apresentam um aumento significativo das células Th17 que são produtoras de IL-17A em comparação aos homens com asma grave¹³.

Homens e mulheres diferem nas suas respostas imunológicas, possuindo distintas respostas imunes inatas e adaptativas. As mulheres possuem uma resposta imunológica mais efetiva o que reduz a probabilidade de desenvolverem infeções virais, bacterianas ou parasitárias, porém torna-as mais suscetíveis a desenvolverem reações alérgicas comparativamente aos homens^{4,5}.

A puberdade é um processo dinâmico de mudanças físicas e maturação regulada por hormonas sexuais. Nas raparigas, o aumento da produção de estrogénio pelos ovários conduz à menarca e as glândulas suprarrenais produzem andrógenos tais como androstenediona e desidroepiandrosterona (DHEA) que conduzem à pubarca⁵. No género feminino o risco de desenvolver asma ou agravamento da mesma mostra-se dependente de flutuações hormonais. A menarca é o primeiro ciclo menstrual a partir do qual se inicia a capacidade de reprodução, o desenvolvimento de características sexuais secundárias e o início das variações hormonais fisiológicas. Nas primeiras menstruações, devido às flutuações hormonais, aumenta a incidência de asma.

Mulheres com menarca precoce apresentam um risco superior de desenvolvimento de asma apoiando a premissa da influência das hormonas no estado de saúde respiratório da mulher³⁵. O agravamento dos sintomas de asma e os episódios de exacerbação durante o ciclo menstrual também se encontram relacionados com as flutuações dos níveis séricos de estradiol e progesterona, sendo relatado por 25 a 74% das mulheres asmáticas^{5,35}.

Alterações na função respiratória feminina estão associadas ao ciclo ovulatório, observando-se na fase lútea a existência de uma redução do volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁) e da capacidade vital forçada (FVC) e o aumento da hiperreatividade das vias aéreas^{29,35}. Tan et al. verificaram que em mulheres adultas com asma estável e controlada, o PD20 (dose de metacolina necessária para uma queda do FEV₁ de pelo menos 20%) obtido pelo teste de broncoconstrição com metacolina é influenciado pelo ciclo menstrual. Durante o ciclo ovulatório, o PD20 sofre uma redução superior a 50% sendo a maior diminuição na fase lútea, ou seja, no pico dos níveis de estrogénio e progesterona. As alterações no PD20 ao longo do ciclo menstrual foram associadas à regulação anormal dos recetores β_2 adrenérgicos, o que sugere a influência das hormonas esteroides ováricas. Os resultados mostraram uma regulação negativa dos recetores β_2 adrenérgicos na presença de suplementação de progesterona durante a fase folicular. No entanto, quando a suplementação foi realizada com estrogénio não se verificaram alterações nos recetores^{6,35}. Na literatura, a idade de transição em que ocorre a inversão da prevalência de asma ocorre entre os 11 e os 18 anos. Tantisira et al. acompanharam crianças entre os 5 e os 12 anos, com asma persistente ligeira a moderada, matriculadas no Childhood Asthma Management Program (CAMP) até aos 18 anos com o intuito de perceber se as alterações hormonais no momento de transição para a puberdade estariam relacionadas com a incidência de asma. Neste contexto, foram realizadas provas de provocação inalatória com metacolina e verificou-se que, após os 11 anos, a dose de metacolina necessária para a prova ser positiva aumentou nos adolescentes do género

masculino, ou seja, houve uma redução da hiperreatividade brônquica; este achado não foi verificado no gênero feminino^{6,13}.

Durante a puberdade nos rapazes, as glândulas suprarrenais produzem andrógenos mais fracos e os testículos aumentam a produção de testosterona. A testosterona tem sido associada a efeitos imunossupressores protetores das vias aéreas relativamente à inflamação causada por alérgenos, através da manutenção das células T reguladoras e da inibição da resposta inflamatória do tipo 2 por meio dos recetores das células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2) e da capacidade de estas produzirem rapidamente citocinas do tipo 2^{4,5,7}. Estas observações encaixam com o modelo geralmente aceite que os andrógenos, que são produzidos em concentrações mais elevadas em homens pós-puberdade, geralmente suprimem a hiperreatividade das células imunitárias⁵. A investigação de Laffont et al. demonstrou que as hormonas sexuais masculinas influenciam negativamente as ILC2 impedindo desta forma a resposta inflamatória. Ratos macho apresentaram menos ILC2 nos tecidos comparativamente a ratos fêmea, o que sugere uma redução na suscetibilidade alérgica. Foram realizadas orquiectomias que aboliram as diferenças dos gêneros no desenvolvimento da inflamação, o que reforça os aspetos anteriormente mencionados⁴.

Durante a gravidez, a asma pode sofrer alterações relativamente às suas manifestações clínicas, sendo que um terço das mulheres apresenta uma melhoria dos sintomas, um terço não mostra qualquer alteração e um terço mostra agravamento dos mesmos. O gênero do feto tem sido correlacionado ao risco de gravidade da asma, podendo a explicação para tal ser a presença de hormonas sexuais fetais na circulação materna. O feto do gênero feminino tende a causar maior sintomatologia e maior risco de exacerbações de asma para a gestante, todavia a causa para estas alterações ainda não foi totalmente esclarecida^{6,7,29,13}. Existem evidências de que a testosterona potencia o relaxamento do tecido brônquico mediado por β_2 adrenérgicos e inibe a resposta à histamina. O gênero feminino está associado a uma maior circulação materna de

monócitos e regulação de vias inflamatórias maternas¹⁵. Simultaneamente, existe um aumento linear na prevalência de asma em múltiparas uma vez que se encontram expostas a níveis mais elevados de estrogénio^{29,35}. Durante a gravidez, é importante reduzir os riscos para o feto e para a mãe, uma vez que a asma mal controlada e as exacerbações estão associadas a maior risco de comorbilidades neonatais como o défice no crescimento uterino, maior taxa de prematuridade, pré-eclampsia e diabetes gestacional^{29,35}.

O estrogénio e a progesterona estimulam as vias importantes da patogénese da asma. O uso de anticoncepcionais hormonais orais pode promover uma melhoria na incidência, prevalência e controlo da doença. Tan et al. observaram uma redução da hiperreatividade brônquica em mulheres sob este tipo de terapêutica quando associada a uma restrição do aumento da progesterona e estradiol na fase lútea (impedindo picos abruptos de estrogénio). Posto isto, não é surpreendente que o risco de desenvolvimento de asma seja superior em meninas com menarca precoce e em mulheres múltiparas uma vez que estas se encontram propensas a ser expostas a níveis mais elevados de estrogénio e a maiores níveis hormonais cumulativos. A toma de anticoncepcionais orais pode ser protetor e diminuir o risco de exacerbação em mulheres asmáticas^{6,8,13,36}.

Com o avançar da idade, as mulheres sofrem alterações hormonais. A menopausa é um processo fisiológico natural que anuncia o penúltimo ciclo menstrual, ocorrendo geralmente entre o final dos 40 anos ou início dos anos 50, levando a diminuição dos níveis hormonais. A menopausa, apesar de estar associada a uma maior sintomatologia respiratória e a menores valores de FEV₁, tem revelado possuir um efeito protetor contra a asma grave, uma vez que, à medida que os níveis das hormonas sexuais diminuem com o avanço da menopausa, o risco de asma grave diminui. No entanto este efeito protetor é revertido pela terapia de reposição hormonal^{16,8,13}.

Laffont et al. e Fuseini et al. descreveram nos seus estudos de revisão de literatura a resposta alérgica em ratos, através da sensibilização com ovalbumina

(OVA). Os autores relataram que os infiltrados de eosinófilos pulmonares, a produção de IgE sérica e a produção de citocinas tipo 2 nos tecidos pulmonares foram superiores nas fêmeas comparativamente aos machos. Estes resultados foram associados ao aumento da hiperreatividade, *remodeling* das vias aéreas e aumento da produção de secreções^{5,13}. Ratos fêmea ovariectomizados antes da sensibilização com OVA apresentaram níveis reduzidos de IL-5 e de eosinófilos broncoalveolares, todavia quando a ovariectomia foi realizada após a sensibilização com OVA não se verificaram diferenças na produção de IL-5 e na concentração de eosinófilos^{5,13}. Ratos macho também foram sujeitos a sensibilização por OVA, demonstrando a importância da testosterona na inflamação mediada pelas citocinas do tipo 2. Os ratos sujeitos a orquidectomia revelaram um aumento significativo da infiltração de eosinófilos e de IL-13 comparativamente a ratos não castrados¹³. Estes dados reforçam que flutuações hormonais têm um papel relevante no desenvolvimento da inflamação.

Na asma não alérgica também foi observada influência hormonal na condução dos sintomas, prevalência e gravidade da asma. Hormonas ováricas, como o estrogênio e a progesterona, suprimiram as respostas imunes inatas e adaptativas conduzindo a inflamação das vias aéreas na asma¹³.

DIFERENÇAS GENÉTICAS ENTRE OS GÊNEROS – ASMA

Desde o reconhecimento de que a asma é determinada geneticamente, tornou-se fundamental identificar quais os genes que determinam o desenvolvimento da doença^{21,37-39}. Evidências crescentes têm demonstrado que a exposição ambiental pode aumentar o risco de desenvolvimento de asma em determinados contextos genéticos. Estudos genéticos são essenciais para identificar as causas subjacentes à doença e para permitir a aplicação de terapias específicas. Atualmente o estudo da contribuição da genética para o desenvolvimento de asma é

um tema que tem sido abordado em diversas investigações, sendo que até à atualidade já foram associados a esta patologia mais de 100 genes, estando estes envolvidos no sistema imunológico, processo inflamatório, estrutura das vias aéreas e função pulmonar^{21,39,40}. Existem muitos genes em investigação, tendo sido identificados como estando relacionados com o desenvolvimento de asma os genes *DPP10*, *CYF1P2*, *HLA-*, *GPRA*, *SFRS8*, *PHF11* e *ADAM33*³⁹.

O gene *ADAM33* foi o primeiro a ser associado à suscetibilidade de desenvolver asma. Inicialmente foi descrito como estando apenas associado à hiperreatividade brônquica, porém posteriormente demonstrou-se a sua associação com o *remodeling* das vias aéreas, progressão da doença e doença pulmonar obstrutiva crônica^{37,39,40,41}. Recentemente, uma meta-análise mostrou que os polimorfismos rs511898 e o rs574174 localizados no gene *ADAM33* estão significativamente associados à asma, sendo que o risco adicional causado por estas variantes seria um excesso de 50.000 casos de asma só no Reino Unido^{39,41}.

As citocinas secretadas pelas células inflamatórias têm um papel importante no desenvolvimento de asma, por esse motivo os genes que as codificam e os seus polimorfismos (TLR2, TLR4, TLR6, TLR9 e TLR10) têm uma maior suscetibilidade de afetar a gravidade da mesma⁴⁰. Os SNPs (do inglês *Single-Nucleotide Polymorphism*) são uma variação na sequência de DNA que afeta somente uma base na sequência do genoma entre indivíduos de uma espécie ou entre pares de cromossomas de um indivíduo, identificando diferenças na suscetibilidade do indivíduo para o desenvolvimento de doenças. Um grande número de SNPs numa gama de genes, como por exemplo *IL13*, *HLA-DR*, *IL4RA* foram examinados para detetar associações na asma e atopia. A ligação ao recetor de IL-4 (IL4R)

com IL-13 ou IL-4 induz a resposta inicial para a polarização de linfócitos Th2, deste modo, variações alélicas neste gene foram associadas a atopia. Howard et al. investigaram os SNPs de *IL4RA* em famílias holandesas tendo observado associações significativas de atopia e fenótipos relacionados à asma com vários polimorfismos *IL4RA*, especialmente S503P (rs1805015). Uma interação entre S503P em *IL4RA* e a variação do promotor C1112T em *IL13* foi associada a um maior risco de hiperreatividade brônquica. Indivíduos que apresentaram no seu genoma o genótipo de risco para ambos os genes possuíam quase cinco vezes maior probabilidade de desenvolver asma comparativamente a indivíduos com genótipos sem risco^{39,41}.

A histamina regula funções biológicas e imunológicas, pelo que constitui um dos principais mediadores químicos envolvidos na resposta inflamatória e alérgica. Existem diferenças entre os géneros relativamente à neuroexcitabilidade mediada pela histamina em neurónios ganglionares nodosos (NGNs), sendo possível que estas diferenças sejam mediadas através da função aferente visceral. Li et al. decidiram explorar as diferenças entre os géneros nos perfis de expressão de recetores de histamina (HRs) em gânglios nodosos (NG) e NGNs identificados individualmente para fornecer informações mais profundas sobre os mecanismos envolvidos no dimorfismo sexual da asma, chegando à conclusão que as excreções de recetores de histamina 2 (H2R) e recetores de histamina 3 (H3R) foram maiores em ratos fêmea que em machos, ocorrendo uma regulação negativa em fêmeas ovariectomizadas. A expressão de recetores de histamina 1 (H1R) não obteve desigualdades entre os géneros⁴.

A asma tem sido associada a SNPs em vários genes importantes, como o *ORMDL3*, *TSLP*, *IL4RA* e *IL1RL1* para iniciar ou

manter a inflamação Th2^{4,6,29,40}. Os SNPs na linfopoietina estromal tímica (TSLP) influenciam a suscetibilidade de desenvolver asma e apresentam diferenças entre os géneros. Dois SNPs em TSLP (rs1837253 e rs2289276) apresentam particular interesse nas diferenças da asma entre os géneros, uma vez que o SNP rs1837253 de TSLP demonstrou reduzir o desenvolvimento de asma no género masculino enquanto o SNP rs2289276 de TSLP reduziu o risco de asma no género feminino^{4,6,29}.

A inflamação tipo 1 na asma foi associada a variações genéticas, relacionadas a polimorfismos de interferão do tipo 1 (IFNG). A investigação de Dagan et al., que incluiu asmáticos em idade pediátrica e adulta, determinou a existência de associação entre o género e a sinalização de interferão. Estes autores referem que as interações entre o género e os polimorfismos de IFNG contribuem para o risco de desenvolver asma infantil resultando num maior risco em meninos e num menor risco em meninas^{29,42}. Estes autores reportaram que as células do cordão umbilical se tratadas com lipopolissacarídeo (LPS) aumentam a produção de interferão-gama (IFN- γ) em meninas heterozigóticas para rs2069727 diminuindo o risco de desenvolverem asma isto porque nestas os SNPs *IFNG* rs2069727 ou rs2430561 exibem níveis mais baixos de IFN- γ no sangue do cordão umbilical após estimulação com LPS e um maior risco de asma aos 8 anos em comparação com meninas heterozigóticas. Por outro lado, os meninos que são heterozigóticos, para SNPs *IFNG*Os, exibem níveis mais baixos de IFN- γ 1 após a estimulação com LPS e um risco correspondentemente mais elevado de asma aos 8 anos em comparação com meninos homozigóticos^{29,42}. Os autores Myers et al. citados por Chowdhury et al., pretenderam identificar alelos para o risco de asma específicos

do gênero, para tal realizaram a análise do genoma para estudar interações do genótipo do gênero em diversos participantes do EVE Asthma Genetics Consortium. Os resultados revelaram a existência de relação entre o gênero e a asma em seis genes, tendo sido no SNP em IFN1 onde se verificou a maior associação²⁹.

A asma, tendo uma componente genética ocorre frequentemente em indivíduos da mesma família, estimando-se que a predisposição genética seja responsável por 35 a 75% dos casos de asma e que a probabilidade de um indivíduo, no qual um dos pais é asmático, desenvolver esta patologia é cerca de 25%, passando para 50% no caso de ambos os pais serem asmáticos^{37,38}. Sendo a asma uma doença influenciada pela genética e por fatores ambientais, torna-se mais complexo entender o papel da genética na manifestação desta doença. Duffy et al. analisaram 3808 pares de gêmeos com o objetivo de caracterizar a hereditariedade da asma. Constataram que a correlação do risco de doença entre os gêmeos era maior em gêmeos monozigóticos que em dizigóticos ($r=0,65$ e $r=0,24$ respectivamente) e ainda relataram uma maior componente hereditária em gêmeos monozigóticos masculinos ($r=0,75$) em comparação com gêmeos monozigóticos femininos ($r=0,60$)⁴³. À semelhança do estudo anterior, Nieminen et al. também analisaram a genética em gêmeos, e verificaram uma estimativa de hereditariedade de 0,68 para mulheres e 0,48 para homens entre os 28 e os 59 anos. Observaram também uma diferença marcante entre os gêneros relativamente à hereditariedade e ainda entre as várias faixas etárias, onde a hereditariedade diminuiu com a idade, o que coincide com as evidências clínicas e epidemiológicas existentes⁴⁴. Contrariamente, o estudo realizado por Harris et al. em gêmeos noruegueses revelou que a prevalência da asma se encontrava em torno de 5% e não foram

verificadas diferenças significativas entre os gêneros. Esta investigação revelou outra informação pertinente, que as características genéticas explicam 75% da variabilidade da asma entre os gêneros e os restantes 25% são explicados por fatores ambientais⁴⁵.

CONCLUSÃO

Ao longo da presente revisão de literatura, foram identificadas diferenças entre os gêneros em indivíduos asmáticos no respeitante à prevalência e incidência de asma, às características do sistema respiratório, a fatores imunológicos e a fatores genéticos. É importante o estudo desta temática para uma melhor compreensão da patogénese da asma e esclarecimento do impacto do gênero nesta patologia nos diferentes períodos da vida dos indivíduos. O esclarecimento da sua complexidade vai auxiliar no diagnóstico, terapêutica e na monitorização da asma de acordo com as particularidades inerentes a cada um dos gêneros e em consonância as diferentes fases da vida.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma [GINA]. Global strategy for Asthma management and prevention: Updated 2021. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
2. Saetta M, Turato G. Airway pathology in asthma. *Eur Respir J*. 2001; 34:18s–23s.
3. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front Pediatr*. 2019;7:246.
4. Barbagelata E, Cilloniz C, Nicolini A, et al. Sex differences in asthma and immunological response: an overview. *Ital J Gender-Specific Med*. 2019; 5(2):68-73.
5. Laffont S, Blanquart E, Guéry JC. Sex differences in asthma: a key role of androgen-signaling in group 2 innate lymphoid cells. *Front Immunol*. 2017; 8:1069.
6. Zein JG, Erzurum SC. Asthma is different in women. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015; 15(6):28.
7. Koper I, Hufnagl K, Ehmann R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma – Secondary publication and

- update. *World Allergy Organ J.* 2017; 10(1):46.
8. Keselman A, Heller N. Estrogen signaling modulates allergic inflammation and contributes to sex differences in asthma. *Front Immunol.* 2015; 6:568.
 9. Ricciardolo FM, Levra S, Sprio AE, et al. Asthma in the real-world: The relevance of gender. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181(6):462–466.
 10. Leynaert B, Sunyer J, Garcia R, Esteban et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax.* 2012; 67(7):625–631.
 11. Wu C, Ou C, Chang J, et al. Gender-dependent effect of GSTM1 genotype on childhood asthma associated with prenatal tobacco smoke exposure. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:769452.
 12. Scioscia G, Carpagnano GE, Lacedonia D, et al. The role of airways 17 β -estradiol as a biomarker of severity in postmenopausal asthma: A pilot study. *J Clin Med.* 2020; 9(7):2037.
 13. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(3):19.
 14. Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120(5):488–494.
 15. Baldaçara RP, Silva I. Association between asthma and female sex hormones. *Sao Paulo Med J.* 2017; 135(1):4–14.
 16. Vink NM, Postma DS, Schouten JP, et al. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: The Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:498–504.
 17. Bhagat R, Kalra S. Woman asthmatic: biological sex differences and gender implications. 2001. Disponível em: <https://www.who.int/gender/documents/May%2030%202001%20Asthma.pdf>
 18. Chen W, Mempel M, Schober W, et al. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy.* 2008; 63(11):1418–1427.
 19. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy.* 2008; 63(1):47–57.
 20. Barr RG, Wentowski CC, Grodstein F, et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2004; 164(4):379–386.
 21. Pignataro FS, Bonini M, Forgiione A, et al. Asthma and gender: the female lung. *Pharmacol Res.* 2017; 119:384–390.
 22. Vargas MH, Campos NE, de Souza RG, et al. Protective effect of early prenatal stress on the induction of asthma in adult mice: Sex-specific differences. *Physiol Behav.* 2016; 165:358–364.
 23. Awadh N, Chu S, Grunfeld A, et al. Comparison of males and females presenting with acute asthma to the emergency department. *Respir Med.* 1996; 90(8):485–489.
 24. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001–2010. *NCHS Data Brief.* 2012; (94):1–8.
 25. LoMauro A, Aliverti A. Sex differences in respiratory function. *Breathe.* 2018; 14(2):131–140.
 26. Barroso A, Martín E, Romero LM, et al. Factors affecting lung function: a review of the literature. *Arch Bronconeumol.* 2018; 54(6):327–332.
 27. Cohen J, Douma WR, Ten Hacken NH, et al. Physiology of the small airways: A gender difference? *Respir Med.* 2008; 102(9):1264–1271.
 28. Becllake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax.* 1999; 54(12):1119–1138.
 29. Chowdhury NU, Guntur VP, Newcomb DC, et al. Sex and gender in asthma. *Eur Respir Ver.* 2021; 30: 210067.
 30. Shah R, Newcomb DC. Sex bias in asthma prevalence and pathogenesis. *Front Immunol.* 2018; 9:2997.
 31. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, et al. Asma alérgica e não alérgica apresentam diferentes características fenotípicas e genotípicas. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(1):87–98.
 32. Silva E, Dias G. A patogênese da asma. *Revista HUPE.* 2013. 12(2):31–40.
 33. Telles Filho PA. Asma Brônquica. 2021. Disponível em: https://www.asma-bronquica.com.br/medical/resposta_tardia_ne_utrofilos.html
 34. Todo-Bom A, Pinto AM. Fisiopatologia da asma grave. *Rev Port Imunoalergologia.* 2006; 14(2):43–48.
 35. Wasti B, Chen Z, He Y, et al. Role of sex hormones at different physiological conditions and therapeutic potential in MBD2 mediated severe asthma. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2021; 2021:1–16.
 36. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical beta 2 adrenoceptor regulation and increased premenstrual responsiveness to adenosine monophosphate in stable female asthmatic patients. *Thorax.* 1997; 52(7):608–611.
 37. Thomsen SF. Genetics of asthma: an introduction for the clinician. *Eur Clin Respir J.* 2015; 2.
 38. Videira PA, Borrego LM, Trindade H. Os fatores genéticos da asma. *Rev Port Pneumol.* 2006; 12(6):683–708.
 39. Postma DS, Koppelman GH. Genetics of asthma: where are we and where do we go? *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6(3):283–287.
 40. Huo Y, Zhang HY. Genetic mechanisms of asthma and the implications for drug repositioning. *genes.* 2018; 9859:237.
 41. Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. O impacto da genética na asma infantil. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(4 Suppl):S68–75.
 42. Loisel DA, Tan Z, Tisler CJ, et al. IFNG genotype and sex interact to influence risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(3):524–531.
 43. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, et al. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(6 Pt 1):1351–1358.
 44. Nieminen MM, Kaprio J, Koskenvuo M. A population-based study of bronchial asthma in adult twin pairs. *Chest.* 1991;100(1):70–75.
 45. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, et al. No evidence for effects of family environment on asthma. A retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(1):43–49.