



# Fatores associados ao sexo para sibilância recorrente e asma

*Sex-related factors for recurrent wheezing and asthma*

Wellington Fernando da Silva Ferreira<sup>1</sup>, Débora Carla Chong-Silva<sup>2,3</sup>,  
Juliana Mayumi Kamimura Murata<sup>3</sup>, Cristine Secco Rosário<sup>2,3</sup>, Giovanna Daneluz Brito<sup>4</sup>,  
Joao Pedro Giacomet<sup>4</sup>, Nelson Augusto Rosario-Filho<sup>2,3</sup>, Herberto Jose Chong-Neto<sup>1,2</sup>

## RESUMO

Nas últimas décadas, consolidou-se o conhecimento da heterogeneidade de fatores associados à asma. Sexo, condições ambientais, genética, raça, obesidade, questões hormonais e imunológicas influenciam sintomas e resposta ao tratamento da asma. Associação entre asma e obesidade é observada em adultos e crianças e parece ser muito mais consistente no sexo feminino. As mulheres adultas também apresentam maior prevalência de asma em comparação aos homens, e têm três vezes mais chances de hospitalização, o que é mantido até a menopausa. Mulheres são mais afetadas quando expostas ao tabagismo passivo e ativo, e, nos meninos, a exposição intrauterina ao tabaco tem maior influência negativa no crescimento de vias aéreas. Homens e mulheres apresentam diferenças em relação ao envolvimento de pequenas vias aéreas. Os homens apresentaram mais aprisionamento aéreo induzido pela metacolina, enquanto as mulheres têm frações mais elevadas de óxido nítrico exalado. Mulheres apresentam maior diversidade de polimorfismos genéticos associados à asma. Quanto à resposta ao tratamento, homens respondem melhor funcionalmente, com aumento do VEF<sub>1</sub>, quando utilizam corticoides inalatórios. Meninos entre 2-9 anos respondem melhor aos antagonistas de leucotrienos, resposta que se inverte e passa a ser mais significativa em meninas entre 10-14 anos. O enfoque do manejo atual da sibilância recorrente e da asma deve levar em consideração aspectos individuais específicos, que variam entre homens e mulheres, e que impactam no tratamento e prognóstico da doença.

**Descritores:** Asma, sexo, sons respiratórios.

## ABSTRACT

In recent decades, knowledge of the heterogeneity of asthma-related factors has been consolidated. Sex, environmental conditions, genetics, race, obesity, and hormonal and immunological factors influence symptoms and response to the treatment of asthma. The association between asthma and obesity is seen in adults and children and appears to be much more consistent in women. Adult women also have a higher prevalence of asthma compared to men and are three times more likely to be hospitalized, which persists until menopause. Women are more affected when exposed to passive and active smoking and, in boys, intrauterine tobacco exposure has a greater negative influence on airway growth. Men and women differ in terms of involvement of small airways. Men present with greater methacholine-induced air trapping, while women have higher fractions of exhaled nitric oxide. Women show a greater diversity of genetic polymorphisms associated with asthma. As for treatment response, men respond better functionally, with increased forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) when using inhaled corticosteroids. Boys aged 2-9 years respond better to leukotriene antagonists, a response that is then reversed and becomes more significant in girls aged 10-14 years. The current approach to recurrent wheezing and asthma must take specific aspects into account, which vary between men and women and impact the treatment and prognosis of the disease.

**Keywords:** Asthma, sex, respiratory sounds.

1. Universidade Federal do Paraná, Pós-graduação em Saúde Coletiva (Mestrado) - Curitiba, PR, Brasil.

2. Universidade Federal do Paraná, Serviço de Alergia e Imunologia, Complexo Hospital de Clínicas - Curitiba, PR, Brasil.

3. Universidade Federal do Paraná, Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente (Mestrado/Doutorado) - Curitiba, PR, Brasil.

4. Universidade Federal do Paraná, Acadêmico de Medicina - Curitiba, PR, Brasil.

## Introdução

A asma é uma doença crônica caracterizada por inflamação das vias aéreas, que afeta adultos e crianças, com crescente prevalência em todo o mundo, afetando aproximadamente 300 milhões de pessoas<sup>1</sup>. Existem muitos fenótipos de asma, variando entre asma leve com início na infância até asma grave com início tardio. Tem etiologia complexa e multifatorial, decorrente da interação de fatores genéticos e ambientais, e por isso é importante a compreensão de seus mecanismos fisiopatológicos.

A disparidade entre os sexos está bem estabelecida na asma, e muda ao longo da vida. Na infância, a prevalência é maior nos meninos quando comparada às meninas, e eles apresentam risco quase duas vezes maior de desenvolver a doença. Já na vida adulta, a prevalência é maior nas mulheres, principalmente asma não atópica, e nos idosos, a diferença entre os sexos reduz<sup>2</sup>.

Diversos fatores de risco para asma relacionados aos sexos já foram descritos. Entretanto, até o momento, poucos estudos apresentaram relações de causalidade bem estabelecidas. Neste artigo de revisão, revisaremos o papel do gênero na patogênese da asma utilizando dados de estudos epidemiológicos e clínicos.

## Fatores relacionados à obesidade

Observamos um aumento da prevalência de asma e obesidade nas últimas décadas. Ambas são condições que resultam de interações entre características genéticas e ambientais. Esses aumentos da prevalência parecem ter ocorrido concomitantemente, o que sugere a possibilidade de ter alguma relação causal. Resultados de diversos estudos indicam relação entre o excesso de peso e a probabilidade de ter asma. Essa associação parece ser muito mais forte nas mulheres que nos homens<sup>3</sup>. Acredita-se que a rinite alérgica em adolescentes obesas possa ser um fator de risco para sibilância<sup>4</sup>.

Associação entre asma e obesidade é observada em adultos e crianças. Na maioria dos estudos houve associação apenas no sexo feminino. Castro-Rodrigues e cols. encontraram que meninas de 6-11 anos acima do peso tinham maior probabilidade de desenvolver asma entre 11-13 anos<sup>3</sup>. Da mesma forma, Gold e cols. relataram que IMC basal mais alto e aumento de IMC estavam associados ao desenvolvimento de asma em meninas de 6-15 anos<sup>5</sup>. Camargo e cols. mostraram que mulheres que ganharam peso

após 18 anos apresentavam risco significativamente maior de desenvolver asma durante um período de 4 anos<sup>6</sup>.

A alta prevalência no sexo feminino sugeriu a possibilidade de que os hormônios femininos possam, de alguma forma, estar envolvidos na via causal da relação entre asma e obesidade<sup>3</sup>.

Pesquisa realizada com dados objetivos pela *European Community Respiratory Health Survey* encontrou associação entre IMC e responsividade brônquica à metacolina em homens, sem associação nas mulheres<sup>7</sup>. Schachter e cols., apesar de encontrar mais sibilância e dispneia entre obesos, não encontraram associação com atopia, hiper-responsividade brônquica e obstrução de vias aéreas<sup>8</sup>. Esses dados sugerem que o diagnóstico de asma em obesos não se deve à asma típica, que está associada a hiper-responsividade à metacolina.

As evidências sugerem que a obesidade e a asma estão fisiologicamente ligadas por uma resposta inflamatória crônica. O aumento do custo por hospitalizações mais frequentes e a redução da qualidade de vida levam à necessidade de lidar com a obesidade durante o manejo da asma, por isso estratégias de perda de peso na atenção primária é um componente importante no gerenciamento da asma.

## Fatores ambientais

A maior ocorrência de asma nas últimas décadas acompanhou as intensificações dos processos de industrialização e de urbanização em todo o mundo. Exposições ambientais influenciam a incidência de asma, e a associação mais consistente é a exposição ao tabaco. Poluentes do ar, como o ozônio e materiais particulados diminuem a função pulmonar, desencadeiam exacerbações e aumentam taxas de hospitalização por asma<sup>9</sup>.

Um estudo transversal de 5.000 crianças norte-americanas em idade escolar não mostrou diferença entre os sexos com relação ao efeito da exposição ao tabaco, no desenvolvimento da asma e piora da função pulmonar<sup>10</sup>.

Por outro lado, a exposição intrauterina ao tabaco resulta em maiores déficits no sexo masculino de 7 a 19 anos na capacidade vital forçada (CVF), fluxo expiratório máximo e relação VEF<sub>1</sub>/CVF. Outro estudo longitudinal com 9.000 crianças de 7 a 14 anos, encontrou que o tabagismo materno estava associado a taxas mais altas de asma em meninos. Isso sugere que o impacto do tabagismo intrauterino pode ser

maior entre os meninos em termos de crescimento de vias aéreas. Estudo italiano com 172 crianças, mostrou que meninos com pais tabagistas apresentaram maior hiper-responsividade brônquica<sup>10-12</sup>.

Em relação ao tabagismo passivo, autores sugerem que meninas têm maior responsividade à fumaça do cigarro e são mais suscetíveis aos efeitos da exposição ao tabaco do que os meninos. O tabagismo passivo aumentou em 3 vezes o risco de crises de asma entre as meninas, bem como o risco de perda de função pulmonar futura. Essas descobertas sugeriram que as meninas, antes de entrar na puberdade, parecem ser mais suscetíveis ao fumo passivo do que os meninos<sup>13,14</sup>.

Já em relação ao hábito de fumar, dados mostram que está associado a maior prevalência de asma e perda de função pulmonar em mulheres, e parece ter relação mais forte entre mulheres mais jovens<sup>15,16</sup>.

O efeito da poluição do ar na asma, entretanto, não encontrou diferença significativa no desenvolvimento de asma entre os gêneros<sup>17</sup>.

Do ponto de vista da saúde pública, são vitais estratégias de prevenção e cessação do tabagismo destinadas a pais, mulheres em idade fértil e crianças. Os esforços de controle do tabaco que promovem a manutenção de um estilo de vida livre de fumo entre crianças de todas as idades devem continuar a ser implementados e melhorados.

### Fatores hormonais

Na vida adulta, a prevalência de asma aumenta em mulheres em comparação aos homens (9,6 vs. 6,3%, respectivamente), e tem três vezes mais chances de hospitalização pela asma. Esse aumento da prevalência em comparação aos homens é mantido até a menopausa, que coincide com alterações nos hormônios sexuais, o que sugere que os hormônios modulam as vias associadas à patogênese da asma<sup>2</sup>.

Os receptores de estrogênio são encontrados em diversas células imunológicas, e o estrogênio influencia respostas imunológicas direcionadas ao desenvolvimento de alergia. A sensibilização alérgica é favorecida pelo estrogênio endógeno e exógeno. Já a testosterona tem efeito imunossupressor, e parece proteger contra a asma<sup>18</sup>.

Estudos mostram que 30-40% das mulheres relatam piora dos sintomas de asma no período perimenstrual, principalmente no período pré-ovulatório. Exatamente como o ciclo menstrual interage na fisiologia da asma é desconhecido, porém parecem

claros os benefícios do estrogênio. Alguns estudos com mulheres na pré-menopausa, a administração do estradiol reduziu os sintomas e hiper-reatividade da asma<sup>18</sup>. E o uso de contraceptivos hormonais orais foi associado a menor risco de asma atual e tem efeito benéfico na asma pré-menstrual<sup>20</sup>.

Em relação ao período gestacional, a asma é a doença pulmonar mais comum encontrada durante a gravidez, afetando aproximadamente 4-8% de todas as gestações. Já foi dito que um terço das mulheres experimentará declínio do controle da asma durante a gravidez, um terço não apresentará alteração, e um terço melhora dos sintomas. A gravidade da asma parece ser a característica mais importante para avaliar qual será essa evolução, mulheres com fenótipo mais graves têm maior probabilidade de piorar durante a gestação<sup>2</sup>.

O estudo CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) acompanhou longitudinalmente escore de sintomas de asma e progressão da puberdade (utilizando estágios de Tanner) em meninos e meninas de 4 a 17 anos. Aproximadamente aos 10 anos, quando a pontuação de Tanner começa a aumentar nas meninas, a média de sintomas de asma também aumenta (e diminui nos meninos). Os sintomas de asma continuaram a aumentar nas meninas à medida que os estágios de Tanner aumentaram<sup>21</sup>.

As diferenças entre os sexos e o envelhecimento têm um impacto significativo na prevalência e gravidade da asma. O conhecimento dessas disparidades deve melhorar a capacidade dos profissionais de saúde de oferecer atendimento e educação de qualidade para pacientes com asma. Evidências sugerem que os hormônios sexuais e de gênero e sua genética subjacente têm um impacto na incidência e gravidade da asma ao longo da vida. É necessário estabelecer os mecanismos biológicos através dos quais o gênero e os hormônios influenciam a asma ao longo da vida<sup>20,21</sup>.

### Fatores relacionados à resposta ao tratamento

A asma é frequentemente subdiagnosticada nas mulheres, ao invés de receber corticoide inalatório, recebem psicofármacos mais frequentemente que homens, e desta forma, procuram mais os serviços de emergência, e são mais hospitalizadas por asma, e com tempo de internamento mais longo comparado aos homens. Apesar disso, homens aderem menos ao tratamento que as mulheres<sup>18</sup>.

Em relação aos corticoides inalatórios, há indicação de que o aumento de  $VEF_1$  é significativamente maior nos homens em relação às mulheres. Já em relação aos antagonistas de leucotrienos, foi demonstrado que os sintomas de asma melhoram significativamente em meninos de 2-9 anos, mas não em meninas da mesma faixa etária. Na idade de 10-14 anos, as meninas apresentam uma melhor resposta comparado aos meninos<sup>18,22</sup>.

A asma específica nas mulheres, incluindo a asma perimenstrual, pode exigir terapia apropriada, como contraceptivos. Considerando que a asma e outras doenças alérgicas, bem como reações adversas a medicamentos são mais comuns em mulheres, é possível que dihidroepiandrosterona (DHEA), um andrógeno com menos efeitos colaterais e virilizante, pode ser usado como uma opção terapêutica<sup>23,24</sup>.

Outro fator que influencia no tratamento, é a percepção da obstrução do fluxo aéreo. Mulheres reclamam menos de por mais sintomas e mais limitações de atividade e pior qualidade de vida relacionadas a saúde<sup>25</sup>.

Atualmente, muitos medicamentos estão disponíveis na terapia da asma, mas não as doses não diferem entre homens e mulheres, de acordo com as diretrizes atuais.

### Fatores relacionados à atopia

A atopia pode ser detectada por IgE sérica específica ou por reatividade em testes cutâneos a alérgenos ambientais, e é frequentemente associada à asma. Nos últimos 20 anos houve um aumento na prevalência de atopia em vários países<sup>9</sup>.

O sexo masculino está associado a concentrações mais elevadas de IgE aos 6 meses que persistem até 2-4 anos. Os meninos têm maior chance de asma e atopia, com relação masculino/feminino de 1,5:1<sup>26,27</sup>. Sears e cols. demonstraram que a prevalência de 4 ou mais resultados positivos nos testes cutâneos (de um painel de 11 alérgenos) foi duas vezes maior em meninos do que em meninas<sup>28</sup>. Em adolescentes, observou-se que meninos têm maior positividade aos testes cutâneos para aeroalérgenos do que as meninas, sendo a polissensibilização mais frequente no sexo masculino, e a monossensibilização no feminino<sup>29</sup>.

Em adultos, houve predomínio masculino na sensibilização a ácaros, mais pronunciado para *D. farinae* do que para *D. pteronyssinus*. Em crianças, há predominância masculina apenas para *D. pteronyssinus*<sup>30</sup>.

A asma não alérgica parece ser mais prevalente em mulheres em todos os anos reprodutivos, enquanto nenhuma diferença de gênero foi observada para a asma alérgica<sup>31</sup>.

A exposição a alérgenos ambientais foi avaliada em diversos estudos nas últimas décadas, e parece provável que o nível de exposição afeta no risco de desenvolver anticorpos IgE contra esses alérgenos. Entretanto, há evidências que a exposição a ácaros da poeira doméstica no início da vida provavelmente não é um fator de risco importante para o aparecimento de asma. A exposição a alérgenos pode, no entanto, contribuir para a persistência de sintomas em crianças com asma alérgica<sup>28</sup>.

### Fatores anatômicos

A estrutura dos pulmões é um determinante de sua função ventilatória, e dados de estudos *post-mortem* relatam que os pulmões femininos são menores e mais leves que os pulmões masculinos. Particularmente, os volumes pulmonares femininos parecem estar relacionados a um número total menor de alvéolos. Embora os pulmões de mulheres e meninas sejam menores que os de homens e meninos da mesma altura, eles exibem taxas de fluxo expiratório forçado mais altas e  $VEF_1/CVF$  maior em meninas e mulheres<sup>32</sup>.

Ao nascimento, os pulmões das meninas são, em média, menores que os dos meninos e podem ter menos bronquíolos respiratórios, no entanto a maturação parece ser mais avançada no sexo feminino do que no feto masculino desde 16 a 26 semanas, e com cerca de 26 a 36 semanas em termos de perfis fosfolipídicos refletindo sua produção de surfactante. Apesar de menor tamanho, os pulmões de neonatos femininos correm menos risco de desenvolver taquipneia transitória do recém-nascido e síndrome do desconforto respiratório; e são mais responsivos aos aceleradores hormonais da produção de surfactante<sup>33</sup>.

Em estudo realizado por Cohen e cols. com objetivo de avaliar diferenças das pequenas vias aéreas em asmáticos, demonstrou-se diferenças entre homens e mulheres em relação ao envolvimento de pequenas vias aéreas. Os homens apresentaram mais aprisionamento aéreo induzido pela metacolina, enquanto as mulheres têm frações mais elevadas de óxido nítrico exalado (FeNO). E assim como Hashimoto M. e cols., encontraram maior aprisionamento aéreo pulmonar em homens<sup>34,35</sup>.

## Fatores genéticos

A asma é uma doença heterogênea complexa, poligênica, e os genes interagem com fatores ambientais para induzir a asma em um indivíduo.

Vários marcadores no cromossomo 17q21 foram associados a asma de início na infância. Moffatt e cols. conduziram uma análise do início tardio e da asma ocupacional e relataram associação entre asma e polimorfismos de nucleotídeo único nos cromossomos 2, 6, 9, 15 e 22, sugerindo um papel comunicativo de estímulo originado do epitélio ao sistema imunológico adaptativo e ativação da inflamação das vias aéreas<sup>36</sup>.

Alguns estudos demonstraram vários polimorfismos genéticos associados a mulheres e não a homens. Foi relatada uma associação entre o genótipo do receptor citotóxico T4 (CTLA-4) e a concentração de IgE no sangue do cordão umbilical em meninas de uma população de 644 recém-nascidos chineses. Em estudo com população adulta, Yang e cols. também encontraram uma associação entre o genótipo CTLA-4 (+49 A/G) e a concentração sérica de IgE, novamente apenas em mulheres. O CTLA-4 está envolvido no desenvolvimento de atopia e asma por uma via coestimulatória que regula a ativação das células T e a subsequente produção de IgE. O polimorfismo CTLA-4 (+49 A/G) altera a ativação de células T humanas<sup>37,38</sup>.

Outro exemplo de diferença de sexo em associações genéticas é a associação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no endoperóxido prostaglandina H sintase da ciclooxigenase-2 (COX-2) (-165 G / C), um mediador da inflamação brônquica, principalmente no sexo feminino. Os COX-2-165 homocigotos CC foram super-representados em pacientes do sexo feminino, mas não no masculino, com asma (*odds ratio* = 3,08 [IC 95%, 1,35-6,63]; *p* = 0,01). Um efeito funcional desse polimorfismo foi confirmado pela produção de prostaglandina por monócitos do sangue periférico *in vitro*, relacionada ao genótipo do paciente<sup>39</sup>.

Outro estudo envolvendo os genes de *toll-like receptors* 4 (TLR4) e IL-4, mostrou predisposição em mulheres de baixa substância responsiva à endotoxina do TLR4 e o alelo de alta produção de IgE da IL-4. O TLR4 desempenha um papel na resposta imunológica inata a bactérias gram-negativas, de acordo com a hipótese da higiene, a exposição precoce a altos níveis de endotoxina protege contra o desenvolvimento de asma. IL-4 é uma citocina Th2

envolvida na indução da hiper-responsividade das vias aéreas e na síntese de IgE<sup>24</sup>.

Os estudos genéticos são essenciais para descobrir as causas da doença e permitir a aplicação de terapias específicas. Com o desenvolvimento da genética molecular, os estudos de genes candidatos oferecem uma visão dos diferentes tipos de estudos do ponto de vista genômico.

## Fatores imunológicos

Os linfócitos CD4+, as células T reguladoras e os linfócitos B desempenham papéis importantes na inflamação alérgica da asma. Suas interações resultam em concentrações aumentadas de citocinas Th2 IL-4, IL-5 e IL-13, subsequentemente aumentam a concentração de IgE, influxo de eosinófilos no tecido pulmonar e desenvolvimento de hiper-responsividade brônquica<sup>40,41</sup>.

Foi demonstrado que o estrogênio promove a produção de IFN- $\gamma$  por células T *natural killer*, que se mostraram necessárias para o desenvolvimento de asma alérgica. Altos números de células NKT são mais comuns em mulheres do que em homens, e juntamente com a maior produção de IFN- $\gamma$  induzida por estrogênio observada em mulheres, isso pode contribuir para diferenças de gênero na asma<sup>40,42</sup>.

Em modelo murino, IL-13, IL-10, TGF- $\beta$  e PDGF em lavado broncoalveolar aumentaram significativamente em fêmeas em comparação a camundongos machos, após sensibilização com ovoalbumina, além disso, as fêmeas foram mais suscetíveis ao remodelamento das vias aéreas. Em outro estudo em camundongos, verificou-se que a administração *in vivo* de estrogênio em concentrações semelhantes à gravidez ampliava o *pool* de Tregs e aumentava sua função supressora, provavelmente desenvolvendo a tolerância fetal<sup>41</sup>. Entretanto, outro estudo não detectou nenhuma alteração nas funções supressoras de Tregs com tratamento com estrogênio, embora também observou-se proliferação aumentada de Tregs<sup>42</sup>. Esses estudos sugerem que as concentrações de estrogênio na gravidez podem ser capazes de reduzir a inflamação das vias aéreas alérgicas, aumentando o número de Tregs.

## Conclusão

Fatores como ambiente, genética, raça, obesidade, sexo e fenótipos específicos podem ter implicações importantes nos sintomas e tratamento da asma.



As diferenças relacionadas ao sexo na prevalência, fisiopatologia e morbidade da asma devem ser consideradas na avaliação e escolha do tratamento dos pacientes com asma. Mais estudos são necessários a fim de esclarecer as associações, que podem ser

úteis para predição de riscos, diagnóstico, tratamento farmacológico e medidas ambientais específicas para cada sexo, pois nenhuma abordagem específica foi proposta para o manejo da sibilância recorrente e/ou asma entre homens e mulheres.

**Tabela 1**

Evidências dos fatores associados ao sexo em sibilância recorrente e/ou asma

Autores	Ano	Tipo de estudo	País	Resultados
Castro-Rodríguez JA e cols.	2001	Coorte	EUA	Meninas que se tornaram obesas entre 6-11 anos tinham 7 vezes mais chance de asma com 11 e 13 anos
Gold DR e cols.	2003	Coorte	EUA	Risco de 1,5 vezes mais chance de asma e 2,2 vezes mais chance de asma persistente em meninas com maior taxa anual de aumento de IMC
Camargo CA e cols.	1999	Coorte	EUA	Mulheres que ganharam peso após os 18 anos apresentaram risco aumentado de desenvolver asma durante os quatro anos seguintes
Chinn S e cols.	2002	Coorte	Europa	Associação entre IMC e responsividade brônquica à metacolina em homens, sem associação com mulheres
Schachter LM	2001	Metanálise	Austrália	Mais sibilância e dispneia entre obesos
Gold DR e cols.	1993	Coorte	EUA	OR de sibilância persistente de 1,34 (1,07-1,69) para crianças fumantes. OR de 1,35 (1,13-1,60) para crianças com mães tabagistas.
Almqvist C e cols.	2007	Metanálise	Diversos	Meninos com pais que fumaram apresentaram maior reatividade brônquica (OR = 4,3, p = 0,009) que crianças cujos pais não fumaram
Strong C e cols.	2014	Coorte	China	Tabagismo doméstico previa ataques de asma para meninas (OR 3,11, IC 95%), mas não para meninos
Brunst KJ e cols.	2012	Coorte	EUA	Associação entre cotinina e FEF25-75% entre as meninas, com dois ou mais SPTs positivos aos 2 anos, mostrou os maiores déficits em FEF25-75% para meninas
Chen Y e cols.	1999	Coorte	Canadá	Mulheres fumantes com aumento de 1,7 vezes na prevalência de asma que nas mulheres não fumantes, com maior efeito em crianças do sexo feminino e adultos jovens
Glad JA e cols.	2012	Coorte	EUA	Nenhum aumento significativo no risco de visitas ao pronto-socorro para ozônio e PM2,5 em homens ou mulheres analisados separadamente
Brenner BE e cols.	2005	Coorte	EUA	Data de início dos sintomas, 28% eram pré-ovulatórios, 25% eram periovulatórios, 21% eram pós-ovulatórios e 27% eram perimenstruais
Fu L e cols.	2014	Coorte	EUA	Fase 1 (5 e 6 anos) - maior gravidade nos meninos; Fase 2 (idades de 7 a 9 anos) - nenhuma diferença de sexo na gravidade; e Fase 3 (10 a 17 anos) - maior gravidade nas meninas

**Tabela 1 (continuação)**

Evidências dos fatores associados ao sexo em sibilância recorrente e/ou asma

Autores	Ano	Tipo de estudo	País	Resultados
Johnston NW e cols.	2007	Caso-controle	Canadá	Meninos de 2 a 5 anos mostraram maior benefício com montelucaste, enquanto entre meninas o efeito do tratamento foi mais evidente em crianças de 10 a 14 anos
Paus-Jenssen ES e Cockcroft DW	2003	Coorte	Canadá	A atopía foi observada razão homem/mulher de 1,5: 1 (p = 0,001)
Sears MR e cols.	1993	Coorte	Nova Zelândia	A proporção de meninos de 13 anos com asma foi 1-6 vezes maior, e de asma já diagnosticada 1-4 vezes maior do que em meninas
Goldhahn K e cols.	2009	Revisão literatura	Europa	A prevalência de sensibilização ao <i>D. pteronyssinus</i> foi significativamente maior em meninos vs. meninas (razão homem/mulher: 1,39) e em homens vs. mulheres (razão homem/mulher, 1,40)
Leynaert B e cols.	2012	Coorte	Europa	Maior incidência de asma em mulheres do que em homens (HR 1,94; IC 95% 1,40 a 2,68). Mais de 60% das mulheres e 30% dos homens com asma de início recente não eram atópicos. Incidência de asma não alérgica foi maior em mulheres do que em homens ao longo de todos os anos reprodutivos (HR 3,51; IC 95% 2,21 a 5,58), nenhuma diferença de gênero foi observada na incidência de asma alérgica
Cohen J e cols.	2007	Ensaio clínico randomizado	Holanda	Aumento de atenuação induzidas pela metacolina na TC em homens e mais sinais de aprisionamento aéreo
Hashimoto M.	2006	Coorte	Japão	A porcentagem média de área de retenção de ar foi estatisticamente maior nos homens (9,8 ± 9,2%) do que nas mulheres (4,9 ± 5,2%)
Chang JC e cols.	2004	Coorte	Taiwan	A associação do alelo CTLA-4 (+49) A com níveis elevados de IgE foi encontrada apenas em mulheres
Yang KD e cols.	2004	Coorte	Taiwan	Mulheres com o genótipo A/A na posição CTLA-4 (+49) apresentaram níveis totais de IgE mais altos. Homens com diferentes genótipos na posição CTLA-4 (+49) não apresentaram diferença nos níveis totais de IgE
Szczeklik W e cols.	2004	Coorte	Polônia	Em mulheres asmáticas, mas não em homens, os homozigotos G-765C foram super-representados em comparação com os controles
Ådjers K e cols.	2005	Caso-controle	Finlândia	Mulheres com genótipo AG ou GG do TLR4 e do alelo T (genótipo CT ou TT) de IL4 tiveram um risco maior de asma
Takeda M e cols.	2012	Ensaio clínico	Japão	Em camundongos fêmeas, eosinófilos, linfócitos, citocinas Th2 e fatores de crescimento no líquido de lavagem broncoalveolar foram aumentados em comparação com camundongos machos
Prieto GA, Rosenstein Y	2006	Ensaio clínico	México	Doses fisiológicas de estradiol encontradas durante a gravidez, combinadas com a de CD3 / CD28, promoveram a proliferação de células Treg sem alterar seu fenótipo supressor

## Referências

- Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005;83(7):548-54.
- Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(3):19.
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1344-9.
- Kalm-Stephens P, Nordvall L, Janson C, Neuman A, Malinowski A, Alving K. Different baseline characteristics are associated with incident wheeze in female and male adolescents. *Acta Paediatr.* 2020 Mar 18. doi: 10.1111/apa.15263 [pub ahead of print].
- Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(6):514-21.
- Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2582-8.
- Chinn S, Jarvis D, Burney P, European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey.* *Thorax.* 2002;57(12):1028-33.
- Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax.* 2001;56(1):4-8.
- Kuschnier WG. The asthma epidemic. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1073.
- Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, et al. Effects of maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):457-63.
- Gold DR, Rotnitzky A, Damokosh AI, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG, et al. Race and gender differences in respiratory illness prevalence and their relationship to environmental exposures in children 7 to 14 years of age. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(1):10-8.
- Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA 2 LEN review. *Allergy.* 2008;63(1):47-57. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x
- Strong C, Chang LY. Family socioeconomic status, household tobacco smoke, and asthma attack among children below 12 years of age: Gender differences. *J Child Heal Care.* 2014;18(4):388-98.
- Brunst KJ, Ryan PH, Lockey JE, Bernstein DI, McKay RT, Khurana Hershey GK, et al. Unraveling the relationship between aeroallergen sensitization, gender, second-hand smoke exposure, and impaired lung function. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(5):479-87.
- Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: The National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol.* 1999;150(3):255-62.
- McCallister JW, Mastrorade JG. Sex differences in asthma. *J Asthma.* 2008;45(10):853-61.
- Glad JA, Brink LL, Talbott EO, Lee PC, Xu X, Saul M, et al. The relationship of ambient ozone and PM2.5 levels and asthma emergency department visits: Possible influence of gender and ethnicity. *Arch Environ Occup Heal.* 2012;67(2):103-8.
- 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.
- Brenner BE, Holmes TM, Mazal B, Camargo CA. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. *Thorax.* 2005;60(10):806-9.
- Zein JG, Denson JL, Wechsler ME. Asthma over the adult life course: gender and hormonal influences. *Clin Chest Med.* 2019;40(1):149-61.
- Fu L, Freishtat RJ, Gordish-Dressman H, Teach SJ, Resca L, Hoffman EP, et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(6):898-907.
- Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: A randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007 Sep;120(3):e702-12.
- Choi IS. Gender-specific asthma treatment. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2011;3(2):74-80.
- Ådjers K, Karjalainen J, Pessi T, Eklund C, Hurme M. Epistatic Effect of TLR4 and IL4 Genes on the Risk of Asthma in Females. *Int Arch Allergy Immunol [Internet].* 2005;138(3):251-6. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/88726>
- Colombo D, Zagni E, Ferri F, Canonica GW, Astarita C, Balbo P, et al. Gender differences in asthma perception and its impact on quality of life: A post hoc analysis of the PROXIMA (Patient Reported Outcomes and Xolair® in the Management of Asthma) study. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2019;15(1):1-10.
- Postma DS. Gender Differences in Asthma Development and Progression. *Gend Med.* 2007;4(SUPPL. 2):133-46.
- Paus-Jenssen ES, Cockcroft DW. Sex differences in asthma, atopy, and airway hyperresponsiveness in a university population. *Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet].* 2003;91(1):34-7. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62055-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62055-8).
- Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(11):941-8.
- Rosario CS. Fatores associados à conjuntivite alérgica em adolescentes de Curitiba, Paraná [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2018. Disponível em: <https://hdl.handle.net/1884/65989>.
- Goldhahn K, Bockelbrink A, Nocon M, Almqvist C, DunnGalvin A, Willich SN, et al. Sex-specific differences in allergic sensitization to house dust mites: a meta-analysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol [Internet].* 2009;102(6):487-94. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60122-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60122-6).
- Leynaert B, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Svanes C, Jarvis D, Cerveri I, et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: A population-based cohort. *Thorax.* 2012;67(7):625-31.
- Thurlbeck WM. Postnatal human lung growth. *Thorax [Internet].* 1982 Aug 1;37(8):564-71. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674916312179>.
- Becklake MR, Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax.* 1999;54(12):1119-38.
- Cohen J, Douma WR, ten Hacken NHT, Oudkerk M, Postma DS. Physiology of the small airways: A gender difference? *Respir Med.* 2008;102(9):1264-71.
- Hashimoto M, Tate E, Watarai J, Sasaki M. Air trapping on computed tomography images of healthy individuals: effects of respiration and body mass index. *Clin Radiol.* 2006;61(10):883-7.
- Pignataro FS, Bonini M, Forgione A, Melandri S, Usmani OS. Asthma and gender: The female lung. *Pharmacol Res [Internet].* 2017;119:384-90. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.02.017>.
- Chang JC, Liu CA, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Huang EY, et al. Gender-limited association of cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) polymorphism with cord blood IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):506-12.
- Yang KD, Liu CA, Chang JC, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, et al. Polymorphism of the immune-braking gene CTLA-4 (+49) involved in gender discrepancy of serum total IgE levels and allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(1):32-7.
- Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G -765C in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):248-53.



40. Sandberg JK, Ljunggren HG. Development and function of CD1d-restricted NKT cells: Influence of sphingolipids, SAP and sex. *Trends Immunol.* 2005;26(7):347-9.
41. 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.
42. Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4+ CD25+ regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology.* 2006;118(1):58-65.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Herberto Jose Chong-Neto  
E-mail: h.chong@uol.com.br