

**EVELYN ROXANA PÉREZ UMAÑA**

**A relação da obesidade e de hormônios sexuais femininos em modelo de  
inflamação pulmonar alérgica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Wothan Tavares de Lima

Versão Corrigida

SÃO PAULO

2019

## RESUMO

PERÉZ UMAÑA, E. R. **A relação da obesidade e de hormônios sexuais femininos em modelo de inflamação pulmonar alérgica** 2019. 130 f. Dissertação (Mestrado Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

A obesidade é fator de risco para a asma e existe correlação entre ambas tanto do ponto de vista fisiopatológico como epidemiológico. A interação dos hormônios sexuais femininos (HSF) com a asma é complexa e o efetivo papel da oscilação desses hormônios sobre o risco/melhora da asma constitui debate na literatura. Estudos revelam que parcela de pacientes com asma de difícil controle é de mulheres obesas. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo é investigar o efeito redução dos hormônios sexuais femininos sobre a inflamação pulmonar alérgica previamente estabelecida em camundongos fêmeas obesos.

Para tanto os grupos de fêmeas de camundongos BALB/c (21 dias) obtidos do Biotério do Departamento de Farmacologia do ICB/USP foram mantidos por 10 semanas sob dieta hiperlipídica (DH) ou convencional (DC). Para caracterizar a obesidade quantificamos os níveis séricos de colesterol e triglicérides, bem como o peso dos animais e o teor de tecido adiposo. Os animais foram sensibilizados com ovoalbumina [OVA +Al(OH)<sub>3</sub>] por via subcutânea. O desafio com OVA foi realizado 14 dias após à sensibilização pela via nasal a cada 7 dias (total de 3 desafios). Os estudos foram realizados 24 h após o último desafio (Grupo: 1 ciclo de desafio, D). Como controle animais receberam PBS pelas vias subcutânea e nasal. Para investigar o efeito da redução dos níveis de HSF animais alérgicos (grupo D) tiveram a remoção (OVx) ou não dos ovários (Sham-OVx). Decorridos 10 dias, esses animais (OVx ou Sham-OVx) foram redesafiados por 3 dias consecutivos (Grupo: 2 ciclos de desafio, RD). A eficácia da OVx foi determinada pelo peso do útero, padrão morfológico das células do lavado vaginal e pelos níveis circulantes de estradiol e progesterona. A inflamação pulmonar alérgica foi avaliada pela contagem de células no lavado broncoalveolar (LBA), pela mecânica respiratória e análise histológica dos pulmões nos grupos D e RD. O tratamento com estradiol ou progesterona foi realizado no grupo de animais ovariectomizados OVx 4h antes de cada desafio (Grupo: 2 ciclos de desafio, RD). Para o grupo RD e os grupos tratados com estradiol ou progesterona foram realizadas as quantificações de citocinas em amostras de soro. Os dados gerados indicaram que

após 10 semanas de exposição à DH os animais apresentaram maior ganho de massa corporal e de tecido adiposo gonadal bem como elevação dos níveis de glicemia, triglicérides e colesterol, IL-6, leptina e MCP-1/CCL2 em relação aos animais mantidos sob DC. Animais obesos alérgicos do grupo D apresentaram aumento significativo do número de eosinófilos e neutrófilos no LBA. Este grupo também mostrou aumento significativo da atividade da enzima peroxidase eosinofílica (EPO), de muco, de colágeno e da espessura da musculatura lisa. Animais alérgicos obesos apresentaram aumento significativo da resistência das vias aéreas (Rn) e do parênquima pulmonar (G) em relação ao grupo de animais obeso não alérgico. Animais obesos alérgicos OVx (grupo RD) exacerbaram o número de eosinófilos (LBA), reduziram o número de células mononucleares e não alteraram o de neutrófilos. Este grupo também apresentou aumento significativo da atividade da EPO, da espessura da musculatura lisa, do epitélio, de muco, de colágeno, de Rn, de G, do TNF- $\alpha$  e de IL-6 dos animais do grupo RD OVx em relação aos RD Sham-OVx.

O tratamento dos animais com estradiol ou progesterona foi efetivo, os dados obtidos revelaram redução significativa de eosinófilos no LBA, da atividade da EPO, de Rn, de G, da IL-4, da IL-10 e do TGF- $\beta$ 1 dos grupos de animais tratados com estradiol ou progesterona em relação ao grupo OVx.

Tomando em conjunto nossos dados indicaram que a obesidade e os hormônios sexuais femininos (estradiol e progesterona) interagem positivamente na inflamação pulmonar alérgica. Os hormônios sexuais femininos e a obesidade possuem uma função moduladora na exacerbação da inflamação pulmonar alérgica. Nestas circunstâncias, consideramos que os dados obtidos poderão coadjuvar na compreensão da piora da asma em mulheres obesas asmáticas na pós-menopausa.

**Palavras-chave:** Asma alérgica pulmonar Th2. Obesidade. Hormônios sexuais femininos. Reatividade das vias aéreas. Mecânica pulmonar.

## ABSTRACT

PERÉZ UMAÑA, E. R. **The relationship of obesity and female sex hormones in an allergic pulmonary inflammation model** 2019. 130 f. Dissertation (Masters Pharmacology) - Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2019.

Obesity is a risk factor for asthma and there is a correlation between both from a pathophysiological and epidemiological point of view. The interaction of female sex hormones (FSH) with asthma is complex and the effective role of oscillating these hormones on asthma risk / improvement is a debate in the literature. Studies show that a portion of patients with difficult-to-control asthma are obese women. In this context, the aim of the present study is to investigate the reduction effect of female sex hormones on previously established allergic pulmonary inflammation in obese female mice. For this purpose, the groups of female Balb / C mice (21 days) obtained from the ICB / USP Department of Pharmacology Vivarium were kept for 10 weeks on a high fat (DH) or conventional (DC) diet. To characterize obesity, we quantified serum cholesterol and triglyceride levels, as well as animal weight and adipose tissue content. Animals were sensitized with ovalbumin [OVA +Al(OH)<sub>3</sub>] subcutaneously. The OVA challenge was performed 14 days after nasal sensitization every 7 days (total of 3 challenges). Studies were performed 24 h after the last challenge (Group: 1 challenge cycle, D). As control animals received subcutaneous and nasal PBS. To investigate the effect of reducing FSH levels allergic animals (group D) had ovarian removal (OVx) or not (Sham-OVx). After 10 days, these animals (OVx or Sham-OVx) were re-challenged for 3 consecutive days (Group: 2 re-challenge cycles, RD). The effectiveness of OVx was determined by the weight of the uterus, morphological pattern of the vaginal lavage cells, and circulating estradiol and progesterone levels. Allergic pulmonary inflammation was assessed by bronchoalveolar lavage (BAL) cell counts, respiratory mechanics and histological analysis of the lungs in groups D and RD. Estradiol or progesterone treatment was performed in the OVx 4h ovariectomized group of animals before each challenge (Group: 2 challenge cycles, RD). For the RD group and estradiol or progesterone treated groups, cytokine quantifications were performed on serum samples. The generated data indicated that after 10 weeks of Exposure to HD the animals showed greater gain in body mass and gonadal adipose tissue as well as elevation in blood glucose, triglycerides and cholesterol, IL-6, leptin

and MCP-1 / CCL2 levels compared to animals kept under CD. Group D allergic obese animals showed a significant increase in the number of eosinophils and neutrophils in the BAL. This group also showed a significant increase in eosinophilic peroxidase (EPO), mucus, collagen and smooth muscle thickness activity. Obese allergic animals showed a significant increase in airway resistance (Rn) and pulmonary parenchyma (G) compared to the non-allergic obese group of animals. OVx allergic obese animals (RD group) exacerbated the number of eosinophils (BAL), reduced the number of mononuclear cells and did not alter the number of neutrophils. This group also showed a significant increase in EPO activity, smooth muscle thickness, epithelium, mucus, collagen, Rn, G, TNF- $\alpha$  and IL-6 activity in the RD OVx group compared to RD Sham-OVx. Treatment of the animals with estradiol or progesterone was effective, the data showed significant reduction of eosinophils in BAL, EPO, Rn, G, IL-4, IL-10 and TGF- $\beta$ 1 activity of the groups. animals treated with estradiol or progesterone in relation to the OVx group. Taken together, our data indicated that obesity and female sex hormones (estradiol and progesterone) interact positively in allergic pulmonary inflammation. Female sex hormones and obesity play a modulating role in exacerbating allergic pulmonary inflammation. In these circumstances, we consider that the data obtained may help to understand the worsening of asthma in postmenopausal asthmatic obese women.

**Keywords:** Th2 allergic pulmonary asthma. Obesity. Female sex hormones. Airway reactivity. Pulmonary mechanics.

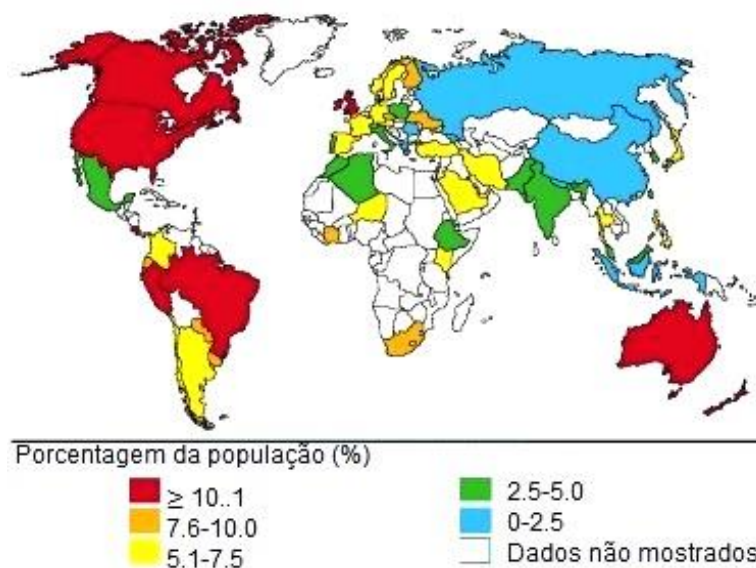
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Fisiopatologia da asma

Asma é uma doença inflamatória, crônica das vias aéreas, caracterizada por sibilância, dispneia, aperto no peito, falta de ar e tosse, cuja intensidade varia conforme o tempo e limitação do fluxo aéreo expiratório. Fatores ambientais, biológicos, como a nutrição, exposição a microrganismos, alérgenos, poluentes, fatores psicossociais, entre outros, se associam ao desencadeamento ou piora da doença (GINA, 2017). A asma se caracteriza por apresentar episódios de hiperreatividade das vias aéreas, broncoconstrição reversível, produção de muco, lesão epitelial e remodelamento das vias aéreas. Células como linfócitos, mastócitos, eosinófilos, neutrófilos e citocinas com perfil Th2 (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, etc.) ocupam lugar de destaque (LOCKSLEY, 2010).

No ano de 2005, o custo da asma para o Sistema Único de Saúde (SUS) foi em torno de R\$ 96 milhões gastos com internações, sendo responsável por um custo de mais ou menos R\$ 548,40 por internação em 2015 (SOLÉ; CAMELO-NUNES, 2009; DATASUS, 2015). Em 2011 a asma se tornou a quarta causa de internações no país, com 160 mil internações segundo o SUS (DATASUS, 2012). De acordo com os estudos, estima-se que 300 milhões de pessoas no mundo são asmáticas (YUKSELEN; KENDIRLI, 2014). E dados estimam que o número de pacientes asmáticos possa aumentar para mais de 100 milhões de novos casos em 2025 (BATEMAN et al., 2008). A figura 1 representa a prevalência da asma na população mundial quantificada como percentual da população. Sabe-se que os países mais afetados pela asma são aqueles classificados como desenvolvidos ou emergentes, e nesse sentido a asma se relaciona também com estilo de vida e costumes nessas regiões. Neste contexto, a prevalência da asma aumentou (20%) nas últimas décadas nesses países (NAUTA et al., 2008).

Dados mais recentes mostram que no Brasil a asma acomete de 10% a 25% da população, o que pode resultar em 400 mil internações hospitalares. De forma geral admite-se que 6.4 milhões de brasileiros sejam asmáticos e que tenham idade superior a 18 anos. De interesse, as mulheres representam número significativo de pacientes asmáticos em relação aos homens (DATASUS, 2016).



**Figura 1 - Prevalência da asma no mundo (MASOLI et al., 2004)**

Há quatro décadas não existia ferramenta que possibilitasse avaliar dados epidemiológicos referentes à prevalência da asma limitando assim, sua compreensão e relevância. Em meados de 1990 o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), padronizou um método (questionário escrito autoaplicável e/ou vídeo questionário) de avaliação da prevalência da asma e de doenças alérgicas no mundo (ASHER et al., 1995; BEASLEY, 1998).

Segundo Pearce et al. (2007) o estudo ISAAC no Brasil, em meninas e meninos do 9º ano escolar de idades de 13 a 15 anos, identificou que 23.2% (IC95% 21.1 – 25.3) dos estudantes entre 13 e 15 anos eram asmáticos. Ainda, estudos conduzidos por Barreto et al. (2014) revelaram maior prevalência de asma nas meninas 24.9% (IC95% 23.3 – 26.4) em relação aos meninos 21.4% (IC95% 18.4 – 24.4).

Admite-se que existem vários fenótipos para a asma e neste sentido destaca-se a asma alérgica, que se caracteriza pelo aumento da inflamação das vias aéreas com eosinófilos, fenótipo de asma associada à resposta imune com perfil de geração de citocinas do tipo Th2. Pacientes com asma alérgica respondem positivamente ao tratamento com corticosteroides, a asma não alérgica o tipo de fenótipo se caracteriza pela ausência ou número reduzido de eosinófilos e presença de neutrófilos (AGACHE et al., 2012). Ainda estudos realizados por Uddin et al. (2010) mostraram a presença de neutrófilos nas vias aéreas que pode se relacionar com aumento de IgG e por uma com perfil do tipo Th1 (BOGAERT et al., 2009).

Com respeito à fisiopatologia da asma Th2, sabe-se que uma vez que o organismo seja exposto ao agente sensibilizante, o sistema imune desencadeia um conjunto de ações que envolvem a apresentação do antígeno, polarização de linfócitos para o perfil Th2. Nestas condições há a geração de citocinas tais como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. No geral citocinas como IL-4 e IL-5 se associam à síntese de IgE, bem como com a migração de eosinófilos e sua manutenção no sítio inflamatório. As imunoglobulinas se acoplam aos mastócitos de tal forma que um segundo contato do organismo com o agente sensibilizante ocorre a desgranulação dos mastócitos. Como consequência um amplo espectro de mediadores inflamatórios é liberado. Essencialmente os mediadores causam aumento de permeabilidade vascular, broncoconstrição, secreção de muco e mais tardiamente o recrutamento de células, notadamente de eosinófilos. A liberação de protease dos grânulos dos eosinófilos se associa à destruição do epitélio brônquico. Nestas condições advém a hiper-reatividade das vias aéreas e em condições apropriadas o remodelamento das vias aéreas (CHUNG; BARNES, 1999; NAKAGOME; NAGATA, 2011; LAMBRECHT; HAMMAD, 2014).

Considerando o exposto podemos indicar que a ligação do antígeno com a IgE ativa os mastócitos, os quais contribuem no aumento da musculatura lisa, da secreção de muco, da permeabilidade vascular e influxo de células inflamatórias. Estas alterações provocam dificuldade respiratória apreciada no ataque asmático agudo promovendo a infamação pulmonar (METCALFE; BARAM; MEKORI, 1997). Dados encontrados em biópsias e/ou autópsias de pacientes asmáticos mostraram aparecimento de células inflamatórias nas vias aéreas, estes resultados indicam a importância da inflamação pulmonar no desencadeamento do processo asmático tardio (BEASLEY et al., 1989; BOUSQUET et al., 1990; LAITINEN et al., 1985; OHASHI et al., 1992; OLLERENSHAW; WOOLCOCK, 1992). Uma das principais características da asma é a hiper-reatividade das vias aéreas. A hiper-reatividade é definida como a faculdade aumentada do músculo liso quando é exposto a fatores espasmogênicos facilitando o broncoespasmo (NATIONAL HEART, LUNG, 1992). Dois são os principais fatores que favorecem o agravamento da reatividade das vias aéreas: o aumento da sensibilidade e da reatividade, o primeiro relacionado à redução inicial aos agentes, e o segundo à oclusão brônquica. A reatividade é definida como pela sensibilidade das vias aéreas por meio da PC<sub>20</sub> (concentração do agente broncoconstritor colinérgico, metacolina) permitindo a redução do volume expiratório



em 1 segundo (FEV1) em 20%. A hiper-reatividade das vias aéreas é específica quando é desenvolvida para um estímulo e inespecífica quando mais de um estímulo causa hiper-reatividade. Neste sentido, é importante mencionar que os avanços no conhecimento da patogênese da asma podem ser baseados na especificidade ou não da hiper-reatividade (O'CONNOR et al., 1999).

## **1.2 Obesidade e sua relação com a asma**

A obesidade é um dos diversos fatores que podem influenciar no desenvolvimento da asma. Existem dados demonstrando a prevalência e aumento da incidência da asma em obesos (BOULET, 2013). Estudos mostraram que em unidade de emergência apenas 25% dos pacientes com asma grave não apresentavam sobrepeso ou não eram obesos (THOMSON et al., 2003). Neste sentido, um dos fatores de risco relacionados com o agravamento da asma é a obesidade (SOOD; FORD; CAMARGO, 2006). A obesidade é definida, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), como o acúmulo excessivo ou anormal de gordura no tecido adiposo (WHO, 1998).

Em 2014, a OMS revelou que mais de 1,9 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso, e desta quantidade 600 milhões eram obesos. Estes números à época representavam 13% da população mundial. Ainda, o quadro se torna mais importante visto o aumento de 30% dos casos de sobrepeso e obesidade em países emergentes (GÓRALSKA; MAJEWSKA-SZCZEPANIK; SZCZEPANIK, 2015).

No Brasil dados fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), mostraram que em 2013, 82 milhões (56,9% da população adulta) apresentaram valores de IMC iguais ou superiores a 25 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, observou-se prevalência de 58,2% em mulheres e 55,6% em homens. O estudo indicou que em cada quatro mulheres com idade igual ou superior a 18 anos uma estava obesa (24,4% da população feminina) e 16,8% da população masculina. É interessante notar que neste estudo o aumento de peso se relacionou com a idade em mulheres (63,6%) na faixa de 35 a 44 anos e em homens 62,3% na mesma faixa etária (IBGE., 2013). Com respeito às mulheres, é razoável supor que o período de transição de pré-menopausa, para menopausa e pós-menopausa, possa estar envolvido com o ganho de peso (PIMENTA et al., 2014). Em outros estudos, Łokieć et al. (2016) mostraram aumento significativo dos níveis de estradiol e redução dos níveis de IMC, do hormônio folículo-estimulante (FSH), sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) e androstenediona, sugerindo uma ligação entre os esteroides e ganho de peso.

Estudos conduzidos pelo Ministério da Saúde em 2014 mostraram aumento no número de indivíduos com excesso de peso ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) da ordem de 46% em 2006, para 52,5% em 2014. No caso da obesidade, registrou-se que 17,9 % dos brasileiros estavam obesos ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) sendo 17,6 % homens e 18,2%, mulheres. Ainda, este estudo registrou uma maior prevalência de excesso de peso e obesidade na população com idade acima dos 35 anos (VIGITEL, 2015). Pesquisas recentes realizadas pela VIGITEL nas capitais dos estados brasileiros incluindo ao Distrito Federal, em indivíduos com idades entre 55 a 64 anos, mostrou que existe uma diferença percentual do 7,3% de mulheres obesas em comparação aos homens (VIGITEL, 2018). Estudo realizado em 186 países (incluindo o Brasil), a revista britânica *The Lance* publicou dados sobre o aumento dos casos de obesidade entre os anos de 1975 e 2014. Os resultados mostraram um salto de 34 milhões de homens obesos em 1975 para 266 milhões em 2014. Com respeito às mulheres houve aumento de 71 milhões para 375 milhões. Este estudo permitiu prever que em 2025 a prevalência de obesidade grave elevará 6% em homens e 9% nas mulheres (DI CESARE et al., 2016). Além disso, o aumento da adiposidade decorrente de acúmulo de gordura visceral é resultado da diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona no início da inatividade ovariana. É interessante observar que estudos realizados em 1998 revelaram aumento de tecido adiposo visceral em mulheres que apresentaram redução dos níveis de estradiol e progesterona (TCHERNOF; POEHLMAN, 1998). Existem dados que indicam que a deficiência dos hormônios sexuais femininos, independentemente de fatores como a idade, pode alterar a regulação do metabolismo e armazenamento regional do tecido adiposo visceral (TCHERNOF et al., 2004).

Evidências clínicas permitem estabelecer conexão entre asma e obesidade. De fato, sabe-se que indivíduos obesos asmáticos desenvolvem hiper-reatividade das vias aéreas possivelmente em decorrência da redução do volume da função pulmonar (KING et al., 2005). Ainda, Grotta et al. (2013) mostraram aumento da incidência de asma alérgica em crianças e adolescentes obesos. De interesse, um aumento de incidência da asma na população obesa sugere aumento na gravidade da asma (LEIRIA; MARTINS; SAAD, 2015). Estudo conduzido por Schachter et al. (2003) mostrou que a obesidade aumenta o risco de sintomas relacionados à asma em crianças. Sideleva et al. (2012) mostraram que mulheres asmáticas obesas apresentam maior quantidade circulante e no tecido adiposo de mediadores

inflamatórios tais como: leptina e adiponectina, em comparação às mulheres obesas não asmáticas. Estes autores consideram que na obesidade a concentração de mediadores inflamatórios está elevada nas vias aéreas, exceto a adiponectina. Níveis de leptina, IL-6 e IL-8 encontrados no lavado broncoalveolar (LBA) relacionam-se com os níveis presentes no tecido adiposo. Embora seja desconhecida a razão dessa correlação, acredita-se que esses mediadores possam ser drenados da circulação sistêmica até o pulmão.

Dados obtidos por Castro-Rodríguez et al (2001) sugeriram que o efeito dos hormônios sexuais femininos, seja a causa da maior relação entre asma e obesidade em comparação a homens. Os estudos indicam maior chance de desenvolvimento de sintomas relacionados à asma em meninas de 11 e 13 anos que se tornaram obesas entre 6 a 11 anos em comparação aos meninos que se tornaram obesos ou apresentaram sobrepeso com a mesma idade, bem como em comparação às meninas que não apresentaram sobrepeso ou obesidade nessa mesma época. Portanto, estes resultados reforçam a importância no controle e prevenção do ganho de peso na adolescência, especificamente nas meninas. Apesar do mencionado, existem dúvidas sobre o papel da obesidade no desencadeamento/piora da asma de maneira que estudos adicionais são necessários para aprofundar o conhecimento dos fatores risco e fornecer alternativas para prevenir a asma ou permitir a melhora na qualidade de vida dos pacientes (MUC; MOTA-PINTO; PADEZ, 2016).

No contexto da obesidade, o tecido adiposo não é mais visto somente como um reservatório de energia, e nesse sentido é considerado um órgão complexo que tem como função secretar um grande contingente de mediadores tais, como: leptina, adiponectina, resistina, IL-6 e TNF- $\alpha$  (LEE; LEE, 2014).

A obesidade se caracteriza por desencadear “inflamação de baixo grau” O tecido adiposo em conjunto com as células do sistema imunológico medeia o aumento dos níveis circulantes de citocinas e de outros mediadores pró-inflamatórios (ASGHAR; SHEIKH, 2017).

Estudos conduzidos por Abdul Wahab et al. (2013) indicaram que a adiponectina bem como a leptina participam da asma em pacientes obesos.

A adiponectina, adipocina de 30 kDa é responsável por diversos processos metabólicos tais como regulação da glicemia e do catabolismo de ácidos graxos. Este hormônio é secretado pelo tecido adiposo (SCHERER et al., 1995). Na corrente sanguínea existem diferentes isoformas de adiponectina, e de acordo com seu peso

molecular é classificada em adiponectina de baixo, médio ou de alto peso molecular (WAKI et al., 2003). Esta adipocina, se caracteriza também pelo seu efeito anti-inflamatório, desempenhando importante função nos distúrbios metabólicos e na inflamação (LUO; LIU, 2016). Este hormônio induz agentes anti-inflamatórios como a IL-10 (MASAKI et al., 2004; WULSTER-RADCLIFFE et al., 2004; KUMADA et al., 2004). Considerando o efeito anti-inflamatório da adiponectina existem estudos indicando que os seus níveis na corrente sanguínea se opõem à quantidade de gordura em indivíduos adultos, portanto é importante considerar que a adiponectina melhora os níveis de glicose no sangue e a resistência aumentada à insulina quando testada em modelos murinos experimentais, induzindo à perda ou controle de peso nos animais (UKKOLA; SANTANIEMI, 2002).

Em estudos de asma alérgica em camundongos obesos observou-se relação inversa entre os níveis de adiponectina e a quantidade de eosinófilo no pulmão. Nesse sentido, um aumento na concentração de eosinófilos no LBA é acompanhado pela redução dos níveis de adiponectina (CALIXTO et al., 2010). Estes autores mostraram que camundongos C57BL/6J machos alérgicos, obesos aumentaram o influxo de eosinófilos da medula óssea para o pulmão, e reduziram do tecido epitelial das vias aéreas para seu lúmen a população de eosinófilos, aumentaram a produção de quimiocinas e citocinas. Ainda, estudos conduzidos por Chen et al. (2015) em camundongos BALB/c fêmeas alérgicas, mostraram que a obesidade induzida por meio de dieta hiperlipídica aumentou a resposta inflamatória Th2, os níveis de IL-4 e hiper-reatividade das vias aéreas.

Reforçando a interação asma/obesidade Ge et al. (2013) mostraram em camundongos C57BL/6J machos alérgicos, que a obesidade induzida por meio de dieta hiperlipídica apresentou diminuição de eosinófilos, baixos níveis de IL-5, IL-13, LTC4, CCL11 e CCL2 e baixa produção de muco.

No recente estudo realizado por Singh et al. (2018) em camundongos machos alérgicos C57BL/6, a obesidade induzida por meio de dieta hiperlipídica se relacionaria à resistência ao tratamento com dexametasona. De forma geral os estudos em pacientes adultos asmáticos e aqueles em modelos experimentais mostraram baixos níveis de adiponectina (NIGRO et al., 2015). Os pesquisadores Yamamoto et al. (2013) avaliaram o papel da adiponectina sobre a atividade funcional de eosinófilos humanos. Sabe-se que estas células apresentam receptores AdipoR1 e AdipoR2. Os resultados obtidos no estudo indicaram que eosinófilos na presença

de adiponectina apresentam redução da atividade funcional após estímulo com eotaxina. No geral esses resultados sugerem que o eosinófilo, como uma das células principais na asma tem sua atividade funcional controlada pela adiponectina. A leptina é uma proteína de 16 kD (HAKALA; STENIUS-AARNIALA; SOVIJÄRVI, 2000). Produto do gene da obesidade (*ob*) e produzida principalmente pelo tecido adiposo (MASUZAKI et al., 1997; LARSSON; AHRÉN, 1996). Esta proteína é também encontrada no hipotálamo e atua entre outras atividades aumentando o metabolismo de glicose e gordura (FRIEDMAN; HALAAS, 1998). Em essência, a leptina regula o gasto energético e a saciedade (ELMQUIST et al., 2005; SCHWARTZ; PORTE, 2005). Por outro lado, a leptina pode estar envolvida com a inflamação, já que aumenta os níveis de IgE e medeia a hiper-reatividade brônquica, desempenhando portanto um importante papel também na asma além da obesidade (SHORE et al., 2005b). Todavia, estudos clínicos não são claros em correlacionar a gravidade da asma com a administração de leptina. Além disso, estudos associam a prevalência da asma em meninos e meninas pré-púberes, meninas pós-puberais e mulheres pré-menopáusicas à leptina (ALI ASSAD; SOOD, 2012). Ainda, pacientes obesos e asmáticos apresentam aumento dos níveis de leptina no tecido adiposo, os quais parecem estar relacionados com a hiper-reatividade das vias aéreas (SIDELEVA et al., 2012).

Evidências experimentais também mostram que a leptina por ter seus níveis séricos elevados em função da dieta, ou em decorrência das ações do estradiol, progesterona ou na vigência da resposta inflamatória, exerce efeito modulador da hiper-reatividade das vias aéreas em camundongos obesos (HSU et al., 2007; MESSINIS et al., 2001; MANCUSO et al., 2002). Estudos realizados por Shore et al. (2005) mostraram hiper-reatividade das vias aéreas em camundongos BALB/c após administração de leptina. Ainda, dados obtidos por Coffey (2015) indicaram que mulheres obesas asmáticas apresentam aumento nos níveis séricos de leptina quando comparadas com mulheres obesas não asmáticas.

### **1.3 Relação dos hormônios sexuais femininos (HSF) com a asma**

A literatura descreve complexa interação na relação dos hormônios sexuais femininos com a inflamação pulmonar alérgica. Ainda, existem diversas divergências a respeito do efeito produzido pela presença ou ausência dos hormônios, na melhora ou agravamento da inflamação alérgica. Porém, é conhecido que pacientes asmáticas

apresentam piora dos sintomas relacionados à inflamação alérgica na pós-menopausa.

Estudos realizados em modelos experimentais tem demonstrado que o estrógeno e a progesterona exercem ações importantes na função pulmonar, ambos hormônios estão relacionados no aumento do relaxamento e na diminuição da contração pulmonar bronquica do musculo liso (ABDUL-KARIM; DRUCKER; JACOBS, 1970; ABDUL-KARIM; MARSHALL; NESBITT, 1970; FOSTER et al., 1983; MOAWAD; RIVER; KILPATRICK, 1982; PERUSQUÍA et al., 1997). Diversos estudos clínicos têm demonstrado exacerbação dos sintomas relacionados à asma em mulheres, na menarca e em casos de múltiplas gestações. Este fato vem sendo atribuído ao papel dos hormônios sexuais femininos (ZEIN; ERZURUM, 2015a). Estudos clínicos conduzidos por Tantisira et al. (2008) mostraram que meninas no período pós-puberal apresentam maior responsividade das vias aéreas quando comparada à dos meninos. Em outros estudos realizados por Kos-Kudła et al. (2000) demonstraram que na menopausa existe uma maior redução dos níveis de estrógeno em mulheres asmáticas quando comparadas com mulheres sadias. Na menopausa, os baixos níveis dos hormônios sexuais ocasionam a exacerbação dos sintomas relacionados à asma permitindo por sua vez o desenvolvimento de um novo fenótipo de asma na menopausa (FOSCHINO BARBARO et al., 2010). Os mecanismos da relação entre a asma e a menopausa ainda não são esclarecidos já que existem contradições em respeito à melhora ou piora da asma na menopausa, no estudo "Nurses' Health Study," foi revelado que o uso de terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na pós-menopausa não causou melhoras dos sintomas da asma quando comparado com aquelas que não receberam terapia hormonal (TROISI et al., 1995). Outro estudo demonstrou aumento na incidência da asma em mulheres tratadas com estradiol ou progesterona (ROMIEU et al., 2010). Em estudo realizado por Zemp et al. (2012) e seus colaboradores não observaram piora na incidência e prevalência da asma em mulheres na pós-menopausa exceto em aquelas que receberam terapia de reposição hormonal. Clinicamente a menopausa é definida como a interrupção da menstruação (MACSALI et al., 2012). A menopausa caracteriza-se pelos baixos níveis de estrogênio e progesterona e altos níveis do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), nesta fase é relatado o aumento na incidência da asma assim como também e o agravamento dos sintomas da asma pré-existente, este efeito

relacionasse à redução dos níveis hormonais de estrogênio e progesterona na menopausa (ZEMP et al., 2012; ZEIN; ERZURUM, 2015b; BALDAÇARA et al., 2017).

Este efeito foi observado por Balzano et al. (2001) e seus colaboradores, revelando que mulheres na menopausa apresentam níveis aumentados da inflamação eosinofílica.

Para entender melhor o papel dos hormônios sexuais femininos, na asma é necessário conhecer algumas ações e efeitos do estradiol e da progesterona nas vias aéreas (TAM et al., 2011; TICCONI; PIETROPOLLI; PICCIONE, 2013). O estrogênio é composto por três diferentes hormônios o estriol, importante na gravidez, o estradiol, prevalente na fase pré-menopáusicas sem gestação, e a estrona importante na menopausa (PAYNE; HALES, 2004; MENDELSON; KARAS, 2005). A progesterona se acopla a receptores PRA ou PRB, enquanto o estrogênio aos receptores ER $\alpha$  ou ER $\beta$ , para ambos dos casos os receptores são expressados no pulmão (HEWITT; HARRELL; KORACH, 2005). Estes últimos receptores, são responsáveis por controlar as ações do 17 $\beta$ -estradiol, além da sinalização no mecanismo genômico (transcrição do gene a 17 $\beta$ -estradiol) e do mecanismo não-genômico (efeitos do estrogênio iniciados por receptores localizados na membrana ou citoplasma) (ACCONCIA; KUMAR, 2006). Diversas são as funções relacionadas aos receptores do estrogênio, o receptor ER $\alpha$  exerce um importante papel na regulação da responsividade das vias aéreas e na regulação dos alvéolos, no caso do receptor ER $\beta$  relacionasse com a elasticidade alveolar (MASSARO; MASSARO, 2006; CAREY et al., 2007; TAM et al., 2011b). Embora a literatura descreva as funcionalidades do estrogênio nas vias aéreas, os efeitos neste hormônio neste mecanismo ainda são complexos (TICCONI; PIETROPOLLI; PICCIONE, 2013).

Por outro lado, estudos murinos experimentais têm demonstrado o efeito supressor e estimulador no sistema imunológico da progesterona e o estradiol respectivamente (CUTOLO et al., 1995; STHOEGER; CHIORAZZI; LAHITA, 1988; GROSSMAN, 1985). A participação do estradiol no sistema imune da resposta Th2 é mediado pela estimulação de células B, produção de IgE e ativação de mastócitos e basófilos (BONDS; MIDORO-HORIUTI, 2013). Através da estimulação dos receptores ER $\alpha$  ou ER $\beta$  (mecanismo não-genômico), o estradiol intervém na apresentação do antígeno deslocando o equilíbrio Th1/Th2 favorecendo a Th2 e mediando a síntese de mediadores decorrentes de linfócitos Th2, produção de IgE e degranulação de mastócitos (DE OLIVEIRA et al., 2007; ZAITSU et al., 2007).

Estudos conduzidos em modelo de inflamação pulmonar alérgica revelaram efeito pre-inflamatório e anti-inflamatório do estrógeno e progesterona, respectivamente quando os animais foram sensibilizados ao antígeno 7 dias após a remoção cirúrgica dos ovários (LIGEIRO DE OLIVEIRA et al., 2004). Ainda, avaliando o papel dos hormônios sexuais femininos na modulação da produção de mediadores inflamatórios, estes autores mostraram que animais alérgicos ovariectomizados aumentaram os níveis de IL-10 e redução de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Entretanto, é importante destacar que neste modelo a progesterona evita que os mastócitos desgranulem, efeito contrário ao do estradiol (DE OLIVEIRA et al., 2007). Esses dados sugerem que os hormônios sexuais femininos podem controlar a atividade funcional dos mastócitos e assim evitar a liberação de mediadores inflamatórios, permitindo mudanças no perfil inflamatório alérgico. No mesmo modelo experimental, todavia, efetuando a remoção dos ovários em 1 dia antes ou 8 dias após a imunização os autores observaram que ratas e camundongos fêmeas apresentam piora dos efeitos inflamatórios. Nesses estudos os animais apresentaram exacerbação da inflamação pulmonar e hiperreatividade brônquica ao estímulo colinérgico (RIFFO-VASQUEZ et al., 2007; DE OLIVEIRA et al., 2010).

Dados na literatura indicam que a melhora ou piora da asma, está relacionada com as mudanças das concentrações sistêmicas dos hormônios sexuais femininos (TICCONI; PIETROPOLLI; PICCIONE, 2013). Nesse sentido, alterações hormonais relacionadas à menopausa e à pós-menopausa são consideradas como responsáveis pela exacerbação da asma (ZEIN; ERZURUM, 2015).

O presente trabalho tem como finalidade estabelecer o papel dos hormônios sexuais femininos em modelo experimental composto por camundongos previamente induzidos à obesidade, alérgicos e ovariectomizados quando reexpostos ao antígeno e quando tratados com estradiol ou progesterona. Nosso protocolo pretende paralelamente desenhar um perfil de asma semelhante ao que acontece em mulheres obesas asmáticas na menopausa. Uma das limitações de nosso estudo é investigar a pós menopausa fisiológica. Esta limitação é atenuada em casos de mulheres submetidas à remoção dos ovários (menopausa cirúrgica). Porém, estudos conduzidos por Jarvis e Leynaert (2008) mostraram aumento dos sintomas relacionados à asma em mulheres com ovários cirurgicamente suprimidos. Estudos de biomarcadores e da sinalização da inflamação pulmonar alérgica (Th2) permitiram estabelecer a relação dos efeitos da obesidade e dos hormônios sexuais femininos no



perfil inflamatório Th2. Vale lembrar que asma na menopausa pode ser considerada como um novo fenótipo, em vista disso as novas investigações permitiram novas alternativas terapêuticas como a medicina personalizada, a qual surge como consequência da obesidade no agravamento dos sintomas das doenças pulmonares. É de importância o conhecimento das vias inflamatórias e sinalizações específicas da inflamação pulmonar alérgica na obesidade e na falta de hormônios causada pela menopausa para o controle endógeno da resposta inflamatória Th2 e na farmacoterapia individualizada da asma em mulheres na pós-menopausa.

## 2 CONCLUSÕES

Considerando que a prevenção da piora dos parâmetros inflamatórios, da mecânica respiratória e de alguns efeitos sistêmicos observados após o tratamento dos animais com estradiol ou progesterona, os dados do presente estudo sugerem a existência de interação da obesidade com os hormônios sexuais femininos no controle da doença alérgica pulmonar. Tal sugestão se baseia em:

1. O esquema de manutenção dos animais com dieta hiperlipídica (10 semanas) foi efetivo em induzir um quadro de obesidade.
2. A obesidade agravou o curso da inflamação pulmonar alérgica visto o elevado número de células recrutadas para o compartimento pulmonar em relação ao observado em animais alérgicos não obesos.
3. A obesidade não interferiu com o quadro de hiper-reatividade das vias aéreas e do parênquima deflagrado pela inflamação pulmonar alérgica.
4. A redução da concentração circulante de estradiol e progesterona decorrente da remoção dos ovários permitiu avaliar a função desses esteroides no controle da magnitude da alergia na vigência da obesidade.
5. A exacerbação da inflamação pulmonar alérgica, da hiper-reatividade das vias aéreas e do parênquima pulmonar decorreu da interação da obesidade com as baixas concentrações de estradiol e de progesterona.
6. A coexistência de obesidade e reduzida concentração de estradiol e progesterona resultou em piora do remodelamento das vias aéreas decorrente do quadro alérgico pulmonar.
7. As vias indutoras da resposta alérgica (IL-4, IL-10) e do remodelamento das vias aéreas (TGF- $\beta$ 1) são reguladas por uma ação conjunta dos efeitos da obesidade, do estradiol e progesterona.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDUL-KARIM, R. W.; DRUCKER, M.; JACOBS, R. D. The influence of estradiol-17 beta on cholinesterase activity in the lung. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 108, n. 7, p. 1098–101, 1 dez. 1970.
- ABDUL-KARIM, R. W.; MARSHALL, L. D.; NESBITT, R. E. Influence of estradiol-17 beta on the acetylcholine content of the lung in the rabbit neonate. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 107, n. 4, p. 641–4, 15 jun. 1970.
- ABDUL WAHAB, A. et al. Serum Leptin and Adiponectin Levels in Obese and Nonobese Asthmatic School Children in relation to Asthma Control. **Journal of Allergy**, v. 2013, p. 1–6, 2013.
- ACCETTURI, B. G. **Avaliação do papel dos hormônios sexuais femininos em modelo murino de asma experimental**. São Paulo: Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, 9 set. 2014.
- ACCONCIA, F.; KUMAR, R. Signaling regulation of genomic and nongenomic functions of estrogen receptors. **Cancer Letters**, v. 238, n. 1, p. 1–14, jul. 2006.
- ACHARYA, K. R.; ACKERMAN, S. J. Eosinophil Granule Proteins: Form and Function. **Journal of Biological Chemistry**, v. 289, n. 25, p. 17406–17415, 20 jun. 2014.
- AGACHE, I. et al. Untangling asthma phenotypes and endotypes. **Allergy**, v. 67, n. 7, p. 835–846, jul. 2012.
- ALI ASSAD, N.; SOOD, A. Leptin, adiponectin and pulmonary diseases. **Biochimie**, v. 94, n. 10, p. 2180–2189, 2012.
- AMBHORE, N. S. et al. Role of Differential Estrogen Receptor Activation on Airway Hyperreactivity and Remodeling in a Murine Model of Asthma. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, p. rcmb.2018-0321OC, 8 abr. 2019.
- APPLETON, S. L. et al. Sex differences in asthma morbidity associated with obesity in a representative population sample. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 121, n. 5, p. 1285- 1287.e1, maio 2008.
- AROCK, M. et al. Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells. **European Journal of Immunology**, v. 26, n. 1, p. 166–170, jan. 1996.
- ASGHAR, A.; SHEIKH, N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. 2017.
- ASHER, M. I. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. **The European respiratory journal**, v. 8, n. 3, p. 483–91, mar.

1995.

BALDAÇARA, R. P. DE C. et al. Association between asthma and female sex hormones. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 135, n. 1, p. 4–14, 5 jan. 2017.

BALZANO, G. et al. Asthma and sex hormones. **Allergy**, v. 56, n. 1, p. 13–20, 2001.

BARRETO, M. L. et al. Prevalence of asthma symptoms among adolescents in Brazil: National Adolescent School-based Health Survey (PeNSE 2012). **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, v. 17 Suppl 1, p. 106–15, 2014.

BATEMAN, E. D. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. **European Respiratory Journal**, v. 31, n. 1, p. 143–178, 1 jan. 2008.

BEASLEY, R. et al. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. **The American review of respiratory disease**, v. 139, n. 3, p. 806–17, mar. 1989.

BEASLEY, R. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. **The Lancet**, v. 351, n. 9111, p. 1225–1232, 1998.

BEYNON, H. L.; GARBETT, N. D.; BARNES, P. J. Severe premenstrual exacerbations of asthma: effect of intramuscular progesterone. **Lancet (London, England)**, v. 2, n. 8607, p. 370–2, 13 ago. 1988.

BOGAERT, P. et al. Where asthma and hypersensitivity pneumonitis meet and differ: noneosinophilic severe asthma. **The American journal of pathology**, v. 174, n. 1, p. 3–13, jan. 2009.

BONDS, R. S.; MIDORO-HORIUTI, T. Estrogen effects in allergy and asthma. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 13, n. 1, p. 92–99, fev. 2013.

BØNNELYKKE, K. et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma-related hospital admission. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 3, p. 813–816.e5, mar. 2015.

BOSSÉ, Y. et al. Interleukin-4 and Interleukin-13 Enhance Human Bronchial Smooth Muscle Cell Proliferation. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 146, n. 2, p. 138–148, 2008.

BOTTOMS, S. E. et al. TGF- $\beta$  Isoform Specific Regulation of Airway Inflammation and Remodelling in a Murine Model of Asthma. **PLoS ONE**, v. 5, n. 3, p. e9674, 12 mar. 2010.

BOULET, L.-P. Asthma and obesity. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 43, n. 1, p. 8–21, jan. 2013.

BOUSQUET, J. et al. Eosinophilic Inflammation in Asthma. **New England Journal of Medicine**, v. 323, n. 15, p. 1033–1039, 11 out. 1990.

BUETTNER, R.; SCHÖLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat Diets: Modeling the Metabolic Disorders of Human Obesity in Rodents\*. **Obesity**, v. 15, n. 4, p. 798–808, abr. 2007.

CALIXTO, M. C. et al. Obesity enhances eosinophilic inflammation in a murine model of allergic asthma. **British journal of pharmacology**, v. 159, n. 3, p. 617–25, 1 fev. 2010.

CAMPFIELD, L. et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, v. 269, n. 5223, p. 546–549, 28 jul. 1995.

CAREY, M. A. et al. Spontaneous airway hyperresponsiveness in estrogen receptor-alpha-deficient mice. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 175, n. 2, p. 126–35, 15 jan. 2007.

CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A. et al. Increased Incidence of Asthmalike Symptoms in Girls Who Become Overweight or Obese during the School Years. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, n. 6, p. 1344–1349, maio 2001.

CHEN, Y.-P. et al. Obesity enhances Th2 inflammatory response via natural killer T cells in a murine model of allergic asthma. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 9, p. 15403–12, 2015.

CHIBA, Y. et al. Interleukin-13 Augments Bronchial Smooth Muscle Contractility with an Up-Regulation of RhoA Protein. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 40, n. 2, p. 159–167, fev. 2009.

CHIZZOLINI, C.; DAYER, J.-M.; MIOSSEC, P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? **Arthritis research & therapy**, v. 11, n. 5, p. 246, 2009.

CHOOI, Y. C.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 92, p. 6–10, mar. 2019.

CHUNG, K. F.; BARNES, P. J. Cytokines in asthma. **Thorax**, v. 54, n. 9, p. 825–57, set. 1999.

COFFEY, M. J.; TORRETTI, B.; MANCUSO, P. Adipokines and Cysteinyl Leukotrienes in the Pathogenesis of Asthma. **Journal of Allergy**, v. 2015, p. 1–9, 2015.

CONSIDINE, R. V. et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 5, p. 292–295, 1 fev. 1996.

CÓRDOVA MARTÍNEZ, A.; ALVAREZ-MON, M. O sistema imunológico (I): conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 5, n. 3, p. 120–125, jun. 1999.

CUTOLO, M. et al. Estrogens, the immune response and autoimmunity. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 13, n. 2, p. 217–26, [s.d.].

**DATASUS. Ministry of Health.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br>>. Acesso em: 19 fev. 2018.

**DATASUS. Departamento de Informática do SUS.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>>. Acesso em: 12 maio. 2017.

**DATASUS. Departamento de Informática do SUS.** Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/nruf.def>>. Acesso em: 12 maio. 2017.

DE OLIVEIRA, A. P. L. et al. Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 293, n. 3, p. C1120-8, 27 set. 2007a.

DE OLIVEIRA, A. P. L. et al. Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 293, n. 3, p. C1120-8, 27 set. 2007b.

DE OLIVEIRA, A. P. L. et al. Female sex hormones mediate the allergic lung reaction by regulating the release of inflammatory mediators and the expression of lung E-selectin in rats. **Respiratory research**, v. 11, n. 1, p. 115, 24 ago. 2010a.

DE OLIVEIRA, A. P. L. et al. Female sex hormones mediate the allergic lung reaction by regulating the release of inflammatory mediators and the expression of lung E-selectin in rats. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 115, 24 dez. 2010b.

DEBOER, M. D. et al. Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 18, n. 1, p. 58, 10 dez. 2018.

DEL POZO, R. et al. Efecto de una dieta alta en grasas en el proceso de formación de

cálculos biliares de colesterol. **Revista médica de Chile**, v. 145, n. 9, p. 1099–1105, set. 2017.

DERIMANOV, G. S.; OPPENHEIMER, J. Exacerbation of premenstrual asthma caused by an oral contraceptive. **Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 81, n. 3, p. 243–6, set. 1998.

DI CESARE, M. et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377–1396, 2016.

DIMITROPOULOU, C. et al. Estrogen Replacement Therapy Prevents Airway Dysfunction in a Murine Model of Allergen-Induced Asthma. **Lung**, v. 187, n. 2, p. 116–127, 13 abr. 2009.

DOGANCI, A. et al. The IL-6R alpha chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vivo. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 2, p. 313–25, 1 fev. 2005.

ELMQUIST, J. K. et al. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. **The Journal of comparative neurology**, v. 493, n. 1, p. 63–71, 5 dez. 2005.

FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57–65, 23 jan. 2015.

FENTON, P. F.; DOWLING, M. T. Studies on Obesity. **The Journal of Nutrition**, v. 49, n. 2, p. 319–331, 1 fev. 1953.

FOSCHINO BARBARO, M. P. et al. Menopausal asthma: A new biological phenotype? **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 65, n. 10, p. 1306–1312, 2010.

FOSTER, P. S. et al. Effect of hypothermia on beta 1-adrenoceptor-mediated relaxation of pig bronchus. **British journal of pharmacology**, v. 80, n. 4, p. 699–702, dez. 1983.

FOSTER, P. S.; GOLDIE, R. G.; PATERSON, J. W. Effect of steroids on  $\beta$ -adrenoceptor-mediated relaxation of pig bronchus. **British Journal of Pharmacology**, v. 78, n. 2, p. 441–445, fev. 1983.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 6704, p. 763–770, 22 out. 1998.

GE, X. N. et al. High-fat diet promotes lung fibrosis and attenuates airway eosinophilia

after exposure to cockroach allergen in mice. **Experimental lung research**, v. 39, n. 9, p. 365–78, nov. 2013.

**Global Initiative for Asthma, 2017. GINA report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** Disponível em: <<http://ginasthma.org/>>. Acesso em: 19 fev. 2018.

GOMEZ-LLORENTE, M. et al. Obesity and Asthma: A Missing Link. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 7, p. 1490, 11 jul. 2017.

GÓMEZ REAL, F. et al. Hormone replacement therapy, body mass index and asthma in perimenopausal women: a cross sectional survey. **Thorax**, v. 61, n. 1, p. 34–40, 21 jan. 2006.

GÓRALSKA, M.; MAJEWSKA-SZCZEPANIK, M.; SZCZEPANIK, M. [Immunological mechanisms involved in obesity and their role in metabolic syndrome]. **Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)**, v. 69, p. 1384–404, 28 dez. 2015.

GROSSMAN, C. J. Interactions between the gonadal steroids and the immune system. **Science (New York, N.Y.)**, v. 227, n. 4684, p. 257–61, 18 jan. 1985.

GROTTA, M. B. et al. Obesity increases eosinophil activity in asthmatic children and adolescents. **BMC pulmonary medicine**, v. 13, n. 1, p. 39, 18 jun. 2013.

GUEDES, J. M. et al. Concentrações de IL-6, TNF- $\alpha$  e MCP-1 em crianças com excesso de massa corporal. **ABCS Health Sciences**, v. 40, n. 2, 4 ago. 2015.

HAKALA, K.; STENIUS-AARNIALA, B.; SOVIJÄRVI, A. Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma. **Chest**, v. 118, n. 5, p. 1315–21, nov. 2000.

HARTWIG, I. R. V et al. Reduced levels of maternal progesterone during pregnancy increase the risk for allergic airway diseases in females only. **Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)**, v. 92, n. 10, p. 1093–104, 2014.

HAWRYLOWICZ, C. M.; O’GARRA, A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. **Nature Reviews Immunology**, v. 5, n. 4, p. 271–283, 18 abr. 2005.

HE, S.-H. et al. Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 34, n. 10, p. 1270–83, out. 2013.

HERBERT, B. R. et al. Aminophylline and progesterone prevent inflammation-induced preterm parturition in the mouse. **Biology of Reproduction**, 11 jul. 2019.

HEWITT, S. C.; HARRELL, J. C.; KORACH, K. S. LESSONS IN ESTROGEN



BIOLOGY FROM KNOCKOUT AND TRANSGENIC ANIMALS. **Annual Review of Physiology**, v. 67, n. 1, p. 285–308, 17 mar. 2005.

HOL, B. E. et al. IgM in the airways of asthma patients. **International archives of allergy and applied immunology**, v. 96, n. 1, p. 12–8, 1991.

HOLGATE, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. **Nature Medicine**, v. 18, n. 5, p. 673–683, 4 maio 2012.

HORIE, S. et al. Interleukin-13 but Not Interleukin-4 Prolongs Eosinophil Survival and Induces Eosinophil Chemotaxis. **Internal Medicine**, v. 36, n. 3, p. 179–185, mar. 1997.

HSU, A. et al. Leptin improves pulmonary bacterial clearance and survival in ob/ob mice during pneumococcal pneumonia. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 150, n. 2, p. 332–339, 5 set. 2007.

INGLE, D. J. A simple means of producing obesity in the rat. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)**, v. 72, n. 3, p. 604, dez. 1949.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Ciclos de vida. Brasil e Grandes Regiões**. Disponível em:

<[http://www.ibge.gov.br//home/estatistica/populacao/pns/2013\\_vol3/default.shtm](http://www.ibge.gov.br//home/estatistica/populacao/pns/2013_vol3/default.shtm)>.

Acesso em: 12 maio. 2017.

JAIN, R. et al. Sex Hormone–Dependent Regulation of Cilia Beat Frequency in Airway Epithelium. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 46, n. 4, p. 446–453, abr. 2012.

JARVIS, D.; LEYNAERT, B. The association of asthma, atopy and lung function with hormone replacement therapy and surgical cessation of menstruation in a population-based sample of English women. **Allergy**, v. 63, n. 1, p. 95–102, 29 jan. 2008.

JEANNIN, P. et al. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 160, n. 7, p. 3555–61, 1 abr. 1998.

JENSEN, F. et al. Estradiol and Progesterone Regulate the Migration of Mast Cells from the Periphery to the Uterus and Induce Their Maturation and Degranulation. **PLoS ONE**, v. 5, n. 12, p. e14409, 22 dez. 2010.

JIANG, X.-G. et al. Elevated serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-8, and ECP can be involved in the development and progression of bronchial asthma. **Journal of Asthma**, v. 55, n. 2, p. 111–118, fev. 2018.

JOHNSTON, R. A. et al. Allergic airway responses in obese mice. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 176, n. 7, p. 650–8, 1 out. 2007.

KING, G. G. et al. The effects of body weight on airway calibre. **European Respiratory Journal**, v. 25, n. 5, p. 896–901, 1 maio 2005.

KISTEMAKER, L. E. M. et al. Tiotropium attenuates IL-13-induced goblet cell metaplasia of human airway epithelial cells. **Thorax**, v. 70, n. 7, p. 668–76, 1 jul. 2015.

KLEINERT, M. et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 14, n. 3, p. 140–162, 19 jan. 2018.

KONDO, M. et al. Elimination of IL-13 reverses established goblet cell metaplasia into ciliated epithelia in airway epithelial cell culture. **Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology**, v. 55, n. 3, p. 329–36, set. 2006.

KOS-KUDŁA, B. et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal asthmatic women. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 25, n. 6, p. 461–6, dez. 2000.

KUMADA, M. et al. Adiponectin Specifically Increased Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Through Interleukin-10 Expression in Human Macrophages. **Circulation**, v. 109, n. 17, p. 2046–2049, 19 abr. 2004.

LAITINEN, L. A. et al. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. **The American review of respiratory disease**, v. 131, n. 4, p. 599–606, abr. 1985.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of asthma. **Nature Immunology**, v. 16, n. 1, p. 45–56, 18 dez. 2014.

LARSSON, H.; AHRÉN, B. Short-term dexamethasone treatment increases plasma leptin independently of changes in insulin sensitivity in healthy women. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 81, n. 12, p. 4428–32, dez. 1996.

LEE, B.-C.; LEE, J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1842, n. 3, p. 446–62, mar. 2014.

LEE, H. S. et al. TNF- $\alpha$  enhance Th2 and Th17 immune responses regulating by IL23 during sensitization in asthma model. **Cytokine**, v. 79, p. 23–30, mar. 2016.

LEIRIA, L. O. S.; MARTINS, M. A.; SAAD, M. J. A. Obesity and asthma: Beyond TH2 inflammation. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 64, n. 2, p. 172–181, 2015.

LIGEIRO DE OLIVEIRA, A. P. et al. Regulation of allergic lung inflammation in rats: interaction between estradiol and corticosterone. **Neuroimmunomodulation**, v. 11, n.

1, p. 20–7, 2004.

ŁOKIEĆ, K. et al. [Effect of treatment with diet on reducing levels of sex hormones in perimenopausal women with overweight and obesity]. **Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego**, v. 40, n. 240, p. 362–8, jun. 2016.

LUO, Y.; LIU, M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 8, n. 2, p. 120–128, abr. 2016.

LUTTMANN, W. et al. Activation of human eosinophils by IL-13. Induction of CD69 surface antigen, its relationship to messenger RNA expression, and promotion of cellular viability. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 157, n. 4, p. 1678–83, 15 ago. 1996.

MACSALI, F. et al. Respiratory health in women: from menarche to menopause. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 6, n. 2, p. 187–202, 9 abr. 2012.

MANCUSO, P. et al. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 168, n. 8, p. 4018–24, 15 abr. 2002.

MANCUSO, P. Obesity and Lung Inflammation 68. **J Appl. Physiol**, n. 1522- 1601 (Electronic), p. 722–728, 2009.

MASAKI, T. et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 40, n. 1, p. 177–84, jul. 2004.

MASOLI, M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. **Allergy**, v. 59, n. 5, p. 469–78, maio 2004.

MASSAGUE, J. The Transforming Growth Factor-beta Family. **Annual Review of Cell Biology**, v. 6, n. 1, p. 597–641, nov. 1990.

MASSARO, D.; MASSARO, G. D. Estrogen receptor regulation of pulmonary alveolar dimensions: alveolar sexual dimorphism in mice. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 290, n. 5, p. L866-70, maio 2006.

MASUZAKI, H. et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. **Nature medicine**, v. 3, n. 9, p. 1029–33, set. 1997.

MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. Molecular and Cellular Basis of Cardiovascular Gender Differences. **Science**, v. 308, n. 5728, p. 1583–1587, 10 jun. 2005.

MENDES, E. et al. Prophylactic Supplementation of Bifidobacterium longum 51A Protects Mice from Ovariectomy-Induced Exacerbated Allergic Airway Inflammation and Airway Hyperresponsiveness. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 1732, 11 set.

2017.

MESSINIS, I. E. et al. Oestradiol plus progesterone treatment increases serum leptin concentrations in normal women. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 16, n. 9, p. 1827–32, set. 2001.

METCALFE, D. D.; BARAM, D.; MEKORI, Y. A. Mast cells. **Physiological Reviews**, v. 77, n. 4, p. 1033–1079, out. 1997.

MOAWAD, A. H.; RIVER, L. P.; KILPATRICK, S. J. The effect of estrogen and progesterone on beta-adrenergic receptor activity in rabbit lung tissue. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 144, n. 5, p. 608–13, 1 nov. 1982.

MUC, M.; MOTA-PINTO, A.; PADEZ, C. Association between obesity and asthma – epidemiology, pathophysiology and clinical profile. **Nutrition Research Reviews**, v. 29, n. 02, p. 194–201, 12 dez. 2016.

NAKAGOME, K.; NAGATA, M. Pathogenesis of airway inflammation in bronchial asthma. **Auris Nasus Larynx**, v. 38, n. 5, p. 555–563, 2011.

NATIONAL HEART, LUNG, AND B. I. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. International Asthma Management Project. **Allergy**, v. 47, n. 13 Suppl, p. 601–641, 1992.

NAUTA, A. J. et al. Mechanisms of allergy and asthma. **European Journal of Pharmacology**, v. 585, n. 2–3, p. 354–360, 13 maio 2008.

NIGRO, E. et al. Adiponectin in Asthma: Implications for Phenotyping. **Current Protein & Peptide Science**, v. 16, n. 3, p. 182–187, 13 mar. 2015.

NOURI-ARIA, K. T. et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 172, n. 5, p. 3252–9, 1 mar. 2004.

NWARU, B. I.; 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**, v. 108, n. 9, p. 358–71, set. 2015.

O'CONNOR, B. J. et al. Selective airway responsiveness in asthma. **Trends in pharmacological sciences**, v. 20, n. 1, p. 9–11, jan. 1999.

OHASHI, Y. et al. Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. **The American review of respiratory disease**, v. 145, n. 6, p. 1469–76, jun. 1992.

OLLERENSHAW, S. L.; WOOLCOCK, A. J. Characteristics of the inflammation in

biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. **The American review of respiratory disease**, v. 145, n. 4 Pt 1, p. 922–7, abr. 1992.

OMS. Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. 2000.

PARK, B.-W. et al. Ovarian-Cell-Like Cells from Skin Stem Cells Restored Estradiol Production and Estrus Cycling in Ovariectomized Mice. **Stem Cells and Development**, v. 23, n. 14, p. 1647–1658, 15 jul. 2014.

PAYNE, A. H.; HALES, D. B. Overview of Steroidogenic Enzymes in the Pathway from Cholesterol to Active Steroid Hormones. **Endocrine Reviews**, v. 25, n. 6, p. 947–970, dez. 2004.

PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 758–66, set. 2007.

PERUSQUÍA, M. et al. Inhibitory effect of sex steroids on guinea-pig airway smooth muscle contractions. **Comparative biochemistry and physiology. Part C, Pharmacology, toxicology & endocrinology**, v. 118, n. 1, p. 5–10, set. 1997.

PETERS, M. C.; FAHY, J. V. Metabolic consequences of obesity as an &quot;outside in&quot; mechanism of disease severity in asthma. **The European respiratory journal**, v. 48, n. 2, p. 291–3, 2016.

PIMENTA, F. et al. Predictors of weight variation and weight gain in peri- and post-menopausal women. **Journal of Health Psychology**, v. 19, n. 8, p. 993–1002, ago. 2014.

PRADO, W. L. DO et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p. 378–383, out. 2009.

PROIETTO, J. Obesity and weight management at menopause. **Australian family physician**, v. 46, n. 6, p. 368–370, jun. 2017.

PRUDHOMME, A. [Influence of female sex on asthma]. **Revue de pneumologie clinique**, v. 55, n. 5, p. 296–300, out. 1999.

PUNNONEN, J. et al. Interleukin 13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, n. 8, p. 3730–4, 15 abr. 1993.

QI, X. et al. Critical role of caspase-8-mediated IL-1 signaling in promoting Th2

responses during asthma pathogenesis. **Mucosal Immunology**, v. 10, n. 1, p. 128–138, 23 jan. 2017.

RICHTER, A. et al. The contribution of interleukin (IL)-4 and IL-13 to the epithelial-mesenchymal trophic unit in asthma. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 25, n. 3, p. 385–91, set. 2001.

RIFFO-VASQUEZ, Y. et al. The role of CD23 on allergen-induced IgE levels, pulmonary eosinophilia and bronchial hyperresponsiveness in mice. **Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 30, n. 5, p. 728–38, maio 2000.

RIFFO-VASQUEZ, Y. et al. Role of sex hormones in allergic inflammation in mice. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 37, n. 3, p. 459–470, mar. 2007a.

RIFFO-VASQUEZ, Y. et al. Role of sex hormones in allergic inflammation in mice. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 37, n. 3, p. 459–470, 1 mar. 2007b.

ROMIEU, I. et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. **Thorax**, v. 65, n. 4, p. 292–7, 1 abr. 2010.

ROYER, B. et al. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. **Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 31, n. 5, p. 694–704, maio 2001.

SCHACHTER, L. M.; PEAT, J. K.; SALOME, C. M. Asthma and atopy in overweight children. **Thorax**, v. 58, n. 12, p. 1031–5, dez. 2003.

SCHERER, P. E. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **The Journal of biological chemistry**, v. 270, n. 45, p. 26746–9, 10 nov. 1995.

SCHWARTZ, M. W.; PORTE, D. Diabetes, Obesity, and the Brain. **Science**, v. 307, n. 5708, p. 375–379, 21 jan. 2005.

SHORE, S. A. et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, n. 1, p. 103–109, 2005a.

SHORE, S. A. et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 115, n. 1, p. 103–9, jan. 2005b.

SHORE, S. A. et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 115, n. 1, p. 103–9, jan. 2005c.

SIDELEVA, O. et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 186, n. 7, p. 598–605, 1 out. 2012.

SINGH, V. P. et al. House dust mite allergen causes certain features of steroid resistant asthma in high fat fed obese mice. **International Immunopharmacology**, v. 55, p. 20–27, 4 fev. 2018.

SIVAPALAN, P.; DIAMANT, Z.; ULRIK, C. S. Obesity and asthma. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, v. 21, n. 1, p. 80–85, jan. 2015.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I. C. **Gazeta Medica da Bahia**. [s.l.] Universidade Federal da Bahia, 2009. v. 78

SOOD, A.; FORD, E. S.; CAMARGO, C. A. Association between leptin and asthma in adults. **Thorax**, v. 61, n. 4, p. 300–305, 1 abr. 2006.

SPEAKMAN, J. et al. Animal models of obesity. **Obesity Reviews**, v. 8, n. s1, p. 55–61, mar. 2007.

SPENCER, L. A. et al. Human eosinophils constitutively express multiple Th1, Th2, and immunoregulatory cytokines that are secreted rapidly and differentially. **Journal of leukocyte biology**, v. 85, n. 1, p. 117–23, 23 jan. 2009.

SPRINGER, A. M. et al. Is there evidence that estrogen therapy promotes weight maintenance via effects on leptin? **Menopause**, v. 21, n. 4, p. 1, out. 2013.

STHOEGER, Z. M.; CHIORAZZI, N.; LAHITA, R. G. Regulation of the immune response by sex hormones. I. In vitro effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B cell differentiation. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 141, n. 1, p. 91–8, 1 jul. 1988.

TAKANASKI, S. et al. Interleukin 10 inhibits lipopolysaccharide-induced survival and cytokine production by human peripheral blood eosinophils. **The Journal of experimental medicine**, v. 180, n. 2, p. 711–5, 1 ago. 1994.

TAM, A. et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. **BMC women's health**, v. 11, n. 1, p. 24, 2011a.

TAM, A. et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. **BMC Women's Health**, v. 11, n. 1, p. 24, 3 dez. 2011b.

TANTISIRA, K. G. et al. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 178, n. 4, p. 325–31, 15 ago. 2008.

TCHERNOF, A. et al. Ovarian Hormone Status and Abdominal Visceral Adipose Tissue Metabolism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 7, p. 3425–3430, jul. 2004.

TCHERNOF, A.; POEHLMAN, E. T. Effects of the Menopause Transition on Body

Fatness and Body Fat Distribution. **Obesity Research**, v. 6, n. 3, p. 246–254, maio 1998.

FANTOZZI, E T. et al. Acute lung injury induced by intestinal ischemia and reperfusion is altered in obese female mice. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 49, p. 54–59, abr. 2018.

THOMSON, C. C. et al. Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. **Chest**, v. 124, n. 3, p. 795–802, set. 2003.

TICCONI, C.; PIETROPOLLI, A.; PICCIONE, E. Estrogen replacement therapy and asthma. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, v. 26, n. 6, p. 617–623, 2013.

TOWNSEND, E. A. et al. Rapid effects of estrogen on intracellular Ca<sup>2+</sup> regulation in human airway smooth muscle. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 298, n. 4, p. L521-30, abr. 2010.

TROISI, R. J. et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 152, n. 4 Pt 1, p. 1183–8, out. 1995.

UDDIN, M. et al. Prosurvival activity for airway neutrophils in severe asthma. **Thorax**, v. 65, n. 8, p. 684–9, 1 ago. 2010.

UKKOLA, O.; SANTANIEMI, M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? **Journal of Molecular Medicine**, v. 80, n. 11, p. 696–702, 1 nov. 2002.

VIGITEL-vigilância de doenças crônicas por inquérito telefônico. Disponível em: <[https://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais\\_para\\_pesquisa/Materiais\\_por\\_assunto/2015\\_vigitel.pdf](https://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/2015_vigitel.pdf)>. Acesso em: 6 ago. 2019.

VIGITEL - Vigilância de doenças crônicas por inquérito telefônico. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>>. Acesso em: 6 ago. 2019.

WAKI, H. et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. **The Journal of biological chemistry**, v. 278, n. 41, p. 40352–63, 10 out. 2003.

WEI, J. et al. Hormonal factors and incident asthma and allergic rhinitis during puberty in girls. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 115, n. 1, p. 21- 27.e2, jul. 2015.

WELLER, P. F.; SPENCER, L. A. Functions of tissue-resident eosinophils. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 12, p. 746–760, 11 dez. 2017.



WHITE, P. A. S. et al. [Model of high-fat diet-induced obesity associated to insulin resistance and glucose intolerance]. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 57, n. 5, p. 339–45, jul. 2013.

WILLIAMS, J. W.; TJOTA, M. Y.; SPERLING, A. I. The Contribution of Allergen-Specific IgG to the Development of Th2-Mediated Airway Inflammation. **Journal of Allergy**, v. 2012, p. 1–9, 21 out. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DIVISION OF NONCOMMUNICABLE DISEASES. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1998. **WHO Consultation on Obesity**, 1998.

WULSTER-RADCLIFFE, M. C. et al. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 316, n. 3, p. 924–929, 9 abr. 2004.

YAMAMOTO, R. et al. Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implications in allergic inflammation. **Journal of Asthma**, v. 50, n. 8, p. 828–835, 17 out. 2013.

YUKSELEN, A.; KENDIRLI, S. G. Role of immunotherapy in the treatment of allergic asthma. **World Journal of Clinical Cases**, v. 2, n. 12, p. 859, 2014.

ZAITSU, M. et al. Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor- $\alpha$  and calcium influx. **Molecular Immunology**, v. 44, n. 8, p. 1977–1985, mar. 2007.

ZEIN, J. G.; ERZURUM, S. C. Asthma is Different in Women. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 15, n. 6, p. 1–16, 2015a.

ZEIN, J. G.; ERZURUM, S. C. Asthma is Different in Women. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 15, n. 6, p. 28, 4 jun. 2015b.

ZEIN, J. G.; ERZURUM, S. C. Asthma is Different in Women. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 15, n. 6, p. 28, 4 jun. 2015c.

ZEMP, E. et al. Asthma and the menopause: A systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v. 73, n. 3, p. 212–217, nov. 2012.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425–432, 1 dez. 1994.