

HORMÔNIOS SEXUAIS E A RESPIRAÇÃO: EFEITO DA RELAÇÃO ENTRE GÊNEROS NA TERCEIRA IDADE

Olivia Maria Pereira de Oliveira¹

Wesley Barbosa Sales²

Amandha Eloisa Arcanjo Constantino³

Estéfany Silva Rocha⁴

Renata Ramos Tomaz⁵

RESUMO

Durante o envelhecimento muitas alterações fisiológicas ocorrem principalmente em virtude do declínio hormonal que surge na terceira idade. O sistema respiratório é um desses sistemas que sofrem com alterações estruturais e fisiológicas. O estudo teve como objetivo revisar a literatura sobre os efeitos dos principais hormônios sexuais envolvidos na regulação fisiológica da respiração, assim como sua influência na fisiopatologia de distúrbios respiratórios, evidenciando sua contribuição a nível de SNC (controladores respiratórios), pulmonares locais e vias aéreas. A busca foi realizada em bases de dados eletrônicas (PubMed, Bireme e Elsevier ScienceDirect) onde foram utilizados os seguintes descritores em inglês: “hormones”, “breathing”, “female hormones” and “sex steroids”. A busca eletrônica inicial resultou em 883 artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão 17 artigos foram selecionados. Observou-se uma crescente linha de evidências de que os hormônios sexuais têm um importante papel em praticamente todos os processos fisiológicos, inclusive na respiração. Os hormônios estrógeno, progesterona e testosterona podem influenciar a função respiratória em animais e em humanos.

Palavras-chave: Hormônios, Respiração, Hormônios femininos, Esteroides sexuais, Envelhecimento.

INTRODUÇÃO

A função básica do sistema respiratório é suprir o organismo com oxigênio (O₂) e dele remover o produto gasoso do metabolismo celular, isto é, o gás carbônico (CO₂). A literatura científica defende que a respiração não é regulada por hormônios específicos, mas sofre influência de vários deles, pois estes podem apresentar ação estimulante ou inibitória sobre o sistema respiratório^{1,2,3}.

Nos últimos anos, tem havido uma crescente conscientização de que os hormônios sexuais têm um importante papel em praticamente todos os processos fisiológicos, inclusive na respiração^{1,3,4}.

¹ Graduanda do Curso de Farmácia da UNINASSAU – JP/PB, Olivia_pereira27@hotmail.com;

² Graduando do Curso de Fisioterapia da UNINASSAU – JP/PB Wesleysales8@gmail.com;

³ Graduanda do Curso de Fisioterapia da UNINASSAU – JP/PB, amandhaarcujo@hotmail.com;

⁴ Graduanda do Curso de Fisioterapia da UNINASSAU – JP/PB, estefanyrocha17@hotmail.com;

⁵ Professora Ms. do Curso de Fisioterapia da UNINASSAU- JP/PB, Renatinha_SUD@hotmail.com.

O efeito dos hormônios sobre o sistema respiratório vem sendo estudado a várias décadas, entretanto a influência específica dos hormônios sexuais foi confirmada a 5 décadas atrás, onde foi observado que as respostas ventilatórias diferem entre os gêneros e variam de acordo com a fase do ciclo menstrual¹⁻⁴.

A localização de múltiplos receptores de progesterona, estrógeno, andrógeno, prolactina, hormônio luteinizante e gonadotrofina coriônica humana sugerem que estes hormônios podem agir em vários tecidos, incluindo traqueia, pulmões, cérebro e tronco cerebral¹⁻⁹. O conhecimento das interações entre hormônios sexuais e respiração propicia novas perspectivas em terapias e estimula pesquisas no intuito de investigar em como o sistema hipotálamo-hipofisário-gonadal influencia no controle da respiração.

O presente artigo tem o objetivo de revisar evidências do efeito dos principais hormônios sexuais envolvidos na regulação fisiológica da respiração, assim como sua influência na fisiopatologia de distúrbios respiratórios, evidenciando sua contribuição a nível de SNC (controladores respiratórios), pulmonares locais e vias aéreas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão da literatura. A seleção dos descritores utilizada no processo de revisão foi efetuada mediante consulta dos descritores DeCs (descritores de assunto em ciências da saúde da Bireme). A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Bireme e Elsevier ScienceDirect utilizando os seguintes descritores: “hormones”, “breathing”, “female hormones”, “sex steroids” and ‘aging’. A busca eletrônica inicial resultou em 883 artigos e após a aplicação dos critérios de inclusão 17 artigos foram selecionados. Os critérios de inclusão foram artigos que abordassem a influência dos hormônios sexuais e a respiração, que fossem de público de adultos e idosos, artigos completos disponibilizados nas bases de dados eletrônicas, artigos na língua inglesa ou portuguesa. Os critérios de exclusão foram: artigos que não estivessem disponíveis na íntegra, público alvo de crianças e adolescentes, artigos experimentais e resumos em anais de congressos. Os estudos incluídos nesta revisão foram analisados quanto sua qualidade metodológica, onde foram considerados para discussão quatro linhas de evidências: (1) influência dos hormônios sexuais sobre o controle respiratório; (2) influência da progesterona sobre o sistema respiratório; (3) Influência dos estrógenos sobre o sistema respiratório e (4) Influência da testosterona sobre o sistema respiratório.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Existe consenso na literatura científica o fato de que a respiração sofre influência hormonal, pois estes podem apresentar ação estimulante ou inibitória sobre o sistema respiratório, como observado na tabela 1. Nos últimos anos, tem havido uma crescente conscientização de que os hormônios sexuais têm um importante papel em praticamente todos os processos fisiológicos, inclusive na respiração^{1,3,4}

Tabela 1: Hormônios e substâncias consideradas estimulantes e inibidoras do sistema respiratório

ESTIMULANTES	INIBIDORES
Hormônio do crescimento (GH)	Somatostatina
Fator insulínico de crescimento (IGF-1)	TSH
Progesterona	Glicina
Testosterona	Neuropeptídeo Y
Fator de liberação de corticotrofina	Ácido gamaaminobutílico
Tireoxina	
Estrógenos	
Cortisol	
Epinefrina	
Leptina	
Neuropeptídeo Y	
Serotonina	
Histamina	

Fonte: Adaptado de Saaresranta T *et.al.*, (2002)

Influência dos hormônios sexuais sobre o controle respiratório

O controle ventilatório é um processo complexo e multifatorial regulado por mecanismos neurais hierarquicamente organizados, composto por três elementos básicos: *os sensores*- que captam as informações acerca das pressões parciais de O₂ e CO₂ e informam aos centros superiores; *o controlador central*- que coordena as aferências neurais e ajustam o comando para os efetores e *os efetores* que promovem a ventilação⁴.

Autores afirmam que os hormônios sexuais apresentam influência sobre o controle respiratório apoiados no fato de que o cérebro é um dos principais alvos dos hormônios esteroides por conter um número significativo de enzimas esteroides biossintéticas²⁻⁴.

A progesterona é considerada como um potente estimulador do centro respiratório¹⁻⁵. Esta informação corrobora com pesquisas que demonstram que durante a gravidez ocorre um forte aumento da excitabilidade do centro respiratório com uma subsequente diminuição da P_{CO_2} alveolar, sugerindo que a sensação de dispnéia referida por algumas mulheres durante a gravidez possa está intimamente relacionado a questões hormonais e não apenas a alterações biomecânicas^{5,7,14,15}.

Estudos revelam que a combinação de progesterona e estrógenos tem se mostrado eficaz no tratamento de desordens respiratórias como a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a síndrome da apnéia do sono (SAS)⁹⁻¹¹. Em relação a testosterona, existem poucos relatos de seus efeitos sobre o controle respiratório. Alguns autores afirmam que a testosterona pode ser considerada como um supressor do drive respiratório hipercápnico durante o sono, justificando a maior prevalência de SAS em homens^{5,9,10,14,15}.

Influência da progesterona sobre o sistema respiratório

A progesterona é um potente estimulador do centro respiratório¹⁻⁵. A localização de múltiplos receptores de progesterona sugere que este hormônio possa agir em vários tecidos, incluindo traqueia, pulmões, cérebro e tronco cerebral¹⁻⁹.

O aumento da secreção de progesterona pode explicar a hiperventilação e a diminuição de CO_2 durante a gravidez, como também durante a fase lútea do ciclo menstrual. Estas mudanças cíclicas cessam após a menopausa.

Em mulheres pré-menopausa, as respostas ventilatórias são aumentadas durante a fase lútea vs. fase folicular do ciclo menstrual, e são superiores quando comparado aos homens, independentemente da fase do ciclo menstrual^{2,4,6,7}. Durante o sono, as respostas hipoxêmicas são menores em mulheres do que em homens confirmando mais uma vez as diferenças resultantes do gênero no controle ventilatório⁴⁻⁷. Com a diminuição dos níveis sérios que progesterona durante o período da menopausa, as mulheres evoluem com a perda desse fator de proteção e podem apresentar desordens respiratórias como a AOS^{1,3,6}.

Possivelmente pelo aumento do drive respiratório em geral, a progesterona também aumenta a função das vias aéreas superiores. Popovic et.al., (1998) estudaram a influência dos hormônios sexuais femininos na atividade eletromiográfica dos músculos das vias aéreas superiores e observaram que a progesterona tem impacto substancial e significativo sobre a atividade do músculo genioglossos⁹. Esta informação sugere que a progesterona pode ser considerada como um fator de proteção para o desenvolvimento da síndrome da apneia do sono⁹.

Influência dos estrógenos sobre o sistema respiratório

Assim como a progesterona, os estrógenos fazem parte da complexa rede de hormônios ovarianos. Os estrógenos normalmente encontrados na espécie humana são: 17^β estradiol (E2), estrona (E1) e estriol (E3). O estriol, produto metabólico do 17^β estradiol, em condições normais é secretado em pequenas quantidades, aumentando durante a gravidez, quando então é secretado pela placente a partir de percussores fetais. Os estrógenos também podem ser produzidos por conversão periférica em outros tecidos, como por exemplo o tecido adiposo. O papel do tecido adiposo como fonte de estrona é bem evidente após a menopausa.

Mulheres com ciclo menstrual regular tem uma menos episódios de hipopnéia durante a fase lútea, quando os níveis séricos de estrógeno e progesterona estão elevados. Como o estradiol necessita da regulação dos receptores de progesterona, seus efeitos sobre o sistema respiratório são semelhantes ao da progesterona¹⁴⁻¹⁷.

Mulheres no período da menopausa que fazem uso de terapia de reposição hormonal apresentam menos episódios de obstrução brônquica, embora existam evidências de que o estrógeno pode deteriorar a respiração de pacientes com asma e estas necessitem fazer uso de uma quantidade maior de broncodilatadores¹⁷.

Alguns estudos demonstram associação positiva entre terapia de reposição de estrógeno e sintomas asmáticos. O broncoespasmo induzido por estrógeno em mulheres pós-menopausa com obstrução severa de vias aéreas está bem relacionado com o uso de contraceptivos orais^{10,12,13,14}.

Influência da testosterona sobre o sistema respiratório

Embora a testosterona seja um hormônio sexual masculino, ela pode ser encontrada, em baixas concentrações, em mulheres. Apesar de ser o único andrógeno que tem sido atribuído ao controle respiratório o seu papel ainda não está bem esclarecido¹. Evidências apontam que a testosterona aumenta a resistência ventilatória hipóxica e a taxa metabólica aumentando o risco da AOS^{10,11,13,14,15}. Em homens com doença respiratória crônica as concentrações séricas de testosterona correlacionam-se positivamente com a PaO₂^{3,4,10,15}.

Autores defendem que anormalidades endócrinas são revertidas três meses de terapia com pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP), contudo níveis de testosterona tem sido observado em pacientes com AOS sem qualquer efeito a partir do tratamento de CPAP^{11,12,13,15}.

Tabela 1. Artigos utilizados com Autor e ano de publicação e principais resultados.

Hormônios	Autores e ano	Principais resultados
Progesterona	(Saaresranta, 2002; White, 2003; Luthi, 2008; Rainer, 1998)	É um potente estimulador do sistema respiratório, responsável também por O aumento da secreção de progesterona pode explicar a hiperventilação e a diminuição de CO ₂ durante a gravidez, como também durante a fase lútea do ciclo menstrual. Estas mudanças cíclicas cessam após a menopausa.
Estrógeno	(Canto, 1993; Hoekema, 2007; Bratel 1999; Block 1980)	Assim como a progesterona, os estrógenos fazem parte da complexa rede de hormônios ovarianos. Os estrógenos normalmente encontrados na espécie humana são: 17 ^β estradiol (E2), estrona (E1) e estriol (E3). O estriol, produto metabólico do 17 ^β estradiol, em condições normais é secretado em pequenas quantidades, aumentando durante a gravidez, quando então é secretado pela placenta a partir de percussores fetais.
Testosterona	(Behan, 2011; Behan, 2003; Molina, 2011; Plass, 1938)	Embora a testosterona seja um hormônio sexual masculino, ela pode ser encontrada, em baixas concentrações, em mulheres. Apesar de ser o único andrógeno que tem sido atribuído ao controle respiratório o seu papel ainda não está bem esclarecido.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Identificou-se uma grande relação dos hormônios sexuais nos processos fisiológicos do envelhecimento, inclusive na respiração. Sendo destaque os hormônios estrógeno, progesterona e testosterona que podem intervir diretamente na função do sistema respiratório tanto em animais e em humanos. Mais estudos sobre a relação dos hormônios sexuais e a respiração devem ser estimulados, assim como a relação desses hormônios com os demais sistemas. Estes novos estudos podem diretamente intervir nas terapias usadas nos pacientes, proporcionando sempre a melhor conduta terapêutica, com suas particularidades para cada indivíduo.

REFERÊNCIAS

1. Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest*. 2002 Dec; 122(6):2165-82.
2. Behan M, Zabka AG, Thomas CF, Mitchell GS. Sex steroid hormones and the neural control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003 Jul 16; 136(2-3):249-63.
3. Behan M, Kinkead R. Neuronal control of breathing: sex and stress hormones. *Compr Physiol*. 2011 Oct;1(4):2101-39.
4. D. P. White, N. J. Douglas, C. K. Pickett, J. V. Weil, and C. W. Zwillich. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol* April 1, 1983 54:(4) 874-879

5. Lüthi M, Roach DE, Beaudin AE, Debert CT, Sheldon RS, Poulin MJ. Effects of ovarian hormones and aging on respiratory sinus arrhythmia and breathing patterns in women. *Clin Auton Res.* 2008 Jun;18(3):134-44.
6. Takasaki Y, Hayashi Y. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi .Effects of Sex hormones on breathing during waking and sleep. *Japanese*, 1985 Mar;23(3):286-95.
7. Kelly P. Cosgrove, Carolyn M. Mazure, and Julie K. Staley . Evolving Knowledge of Sex Differences in Brain Structure, Function, and Chemistry. *BIOL PSYCHIATRY* 2007;62:847–855.
8. G.S. Dedrick et al Effect of sex hormones on neuromuscular control patterns during landing .*Journal of Electromyography and Kinesiology* 18 (2008) 68–78
9. RAINER M. POPOVIC AND DAVID P. WHITE. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J AM Physiol.* 1998
10. CANTO, R. G., L. WIEGAND. Hormonal influences on sleep induced upper airway collapsibility in normal men. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 147: A767, 1993.
11. MOLINA, F.D; SUMAN M; CARVALHO, T.B.O; PIATTO, S.R.T; MANIGLIA, J.V; TOGNOLA, W.A. Avaliação dos níveis séricos de testosterona em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Braz. j. otorhinolaryngol.* vol.77 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2011
12. Hoekema A, Stel A-L, Stegenga B, van der Hoeven JH, Wijkstra PJ, van Driel MF, de Bont Lambert GM. Sexual function and obstructive sleep-apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med.* 2007;4:1153-62.

13. Bratel T, Wennlund A, Carlstom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med.*1999;93:1-7.

14. PLASS E.D;OBERST F.W. Respiration and pulmonary ventilation in normal nonpregnant, pregnant and puerperal women with interpretation of acid-base balance during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 35:441-452.

15. GOODLAND RL; REYNOLDS J.G; MCCOORD AB, et al. Respiratory and electrolyte effects induced by estrogen and progesterone. *Fertil Steril* 1953; 4:300-316.

16. WHITE D.P; DOUGLAS,N.J;PICKETT C.K et al. Hypoxic ventilatory response during sleep in normal premenopausal woman. *Am Rev. Respir Dis* 1982; 125:286-289

17. BLOCK AJ;WYNNE JW, BOYSEN PG. Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med* 1980; 69:75-79;