



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA FILIPA DA ROSA VIEGAS

***ASMA NA GRAVIDEZ: ESTRATÉGIAS DE CONTROLO
E COMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE IMUNOLOGIA CLÍNICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR CELSO PEREIRA
PROF. DOUTOR FREDERICO REGATEIRO**

MARÇO DE 2016

**ASMA NA GRAVIDEZ:
ESTRATÉGIAS DE CONTROLO E COMPLICAÇÕES MATERNO-FETAIS**

Ana Filipa da Rosa Viegas

Número de aluno: 2013157343

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

E-mail: anaviegas92@gmail.com

Índice

Lista de abreviaturas e siglas.....	4
Resumo.....	7
<i>Abstract</i>	9
Introdução.....	11
Materiais e métodos	13
1 - Mecanismos fisiopatológicos.....	14
1.1 - Mecanismos fisiopatológicas da asma	14
1.2 - Fisiologia da gravidez	19
1.3 - Alterações fisiopatológicas na grávida asmática.....	25
2 - Diagnóstico e evolução da asma durante a gravidez	30
3 – Estratégias de controlo da asma durante a gravidez.....	35
3.1 – Avaliação e monitorização das grávidas asmáticas	35
3.2 – Educação das grávidas asmáticas	38
3.3 – Controlo dos fatores que podem influenciar a asma.....	39
a) Fatores desencadeantes.....	40
b) Cessaçãotabágica	40
c) Dieta.....	41
d) Exercício.....	43
e) Rinossinusite.....	43
f) Infeçõesvirais.....	43
g) Refluxo gastro-esofágico	44
h) Intervenção psicológica	44
3.4 - Tratamento farmacológico	44
3.4.1 Tratamento farmacológico de sintomas agudos e exacerbações.....	47

3.4.2 Tratamento farmacológico de controlo	48
3.4.3 Fármacos disponíveis atualmente para o tratamento da asma	49
4 - Complicações materno-fetais	61
4.1 - Exacerbações da asma	62
4.2 - Infecção respiratória viral materna	63
4.3 - Pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional	64
4.4 - Abortamento espontâneo	65
4.5 - Alterações do crescimento fetal	65
4.6 - Parto pré-termo	67
4.7 - Malformações congénitas	67
Conclusão	70
Referências bibliográficas	76

Lista de abreviaturas e siglas

ACT: *Asthma Control Test* ou teste de controlo da asma

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

AMP: Monofosfato de adenosina

Angio-TC: Angiotomografia computadorizada

ATP: Trifosfato de adenosina

BPN: Recém-nascidos com baixo peso à nascença

CD: *Cluster of differentiation*

CO: Corticosteroides orais

CO₂: Dióxido de carbono

CS: Corticosteroides sistémicos

DGS: Direção Geral da Saúde

EEl: Esfíncter esofágico inferior

ERV: *Expiratory reserve volume*

FeNO: Fração de óxido nítrico exalado

FEV₁: *Forced expiratory flow in one second*

FoxP3: *Forkhead box P3 protein*

FR: Frequência respiratória

FRC: *Functional residual capacity*

FVC: *Forced vital capacity*

GINA: *Global Initiative for Asthma*

HLA: Antígeno leucocitário humano

Hsp70: *Heat shock protein 70*

IC: *Inspiratory capacity*

ICS: Corticosteroides inalados

IgE: Imunoglobulina E

IL: Interleucina

IFN: *Interferon*

iNKT: *Invariant natural killers cells*

JAK-STAT: *Janus kinase/signal transducers and activators of transcription*

LABA: β 2 agonista de longa ação

LTRA: Antagonista dos recetores de leucotrienos

MDC: *Macrophage-derived chemokine*

MHC: Complexo *major* de histocompatibilidade

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro

NAEPP: *The National Asthma Education Prevention Plan*

NF- κ B: *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

NK: *Natural killer cells*

O₂: Oxigénio

PaCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PaO₂: Pressão parcial de oxigénio no sangue arterial

SGA: *Small for Gestational Age* ou Recém-nascido pequeno para a idade gestacional

PEF: *Peak expiratory flow*

PPT: Parto pré-termo

RGE: Refluxo gastro-esofágico

ROS: Espécies reativas de oxigénio

RR: Risco relativo

RV: *Residual volume*

SABA: β 2 agonista de curta ação

TARC: *Thymus and activation-regulated chemokine*

TGF: *Transforming growth factor*

Th: Células T helper

Treg: Células T reguladoras

TLC: *Total lung capacity*

TNF: *Tumor necrosis factor*

TV: *Tidal volume*

U.S. FDA: *United States Food and Drug Administration*

VC: *Vital capacity*

Resumo

A prevalência da asma em Portugal ronda os 6,8% e esta é uma das patologias que mais frequentemente se complica na gravidez. Sendo uma doença com enorme impacto a nível mundial, estima-se que a prevalência de grávidas com asma seja de 3,7 a 12%, dependendo das áreas geográficas em análise.

Em geral, ao longo da gravidez, 1/3 das mulheres asmáticas mantêm-se estável, 1/3 sofre agravamento da doença e 1/3 apresenta melhoria clínica. Contudo, o curso da doença é imprevisível.

Nesta monografia procurou-se efetuar uma revisão atualizada da literatura médica sobre a asma na gravidez, tendo para o efeito sido selecionadas publicações e documentação pertinente em número de 108. Os principais objetivos foram analisar as alterações fisiopatológicas da asma, da gravidez e da asma durante a gravidez; esclarecer os métodos de diagnóstico e a evolução da asma durante a gestação; descrever as estratégias de controlo durante este período e as principais complicações materno-fetais verificadas na grávida asmática.

Durante a gravidez de mulheres asmáticas podem ocorrer inúmeras alterações imunológicas que conferem, desde logo, uma imunotolerância alterada ao feto, assim como modificação do curso da asma. Deste modo, nas grávidas asmáticas têm sido descritas diversas complicações: exacerbações da asma, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, infeções virais respiratórias, abortamento espontâneo, PPT, BPN, SGA, malformações congénitas e morte perinatal. No entanto, a distinção entre a causalidade da própria asma, como doença inflamatória crónica (gravidade e alterações imunológicas), dos fármacos preconizados ou de ambos na origem das mesmas é ainda pouco clara. Apesar disso, observou-se que a asma tem tendência para agravar quando não está controlada e/ou quando a doença prévia à gravidez é grave. Por outro lado, os SABA e os ICS apresentam segurança

globalmente demonstrada, mas os restantes fármacos disponíveis apresentam segurança deficientemente estudada ou efeitos adversos que limitam a prescrição. Porém, verificou-se que os riscos associados ao uso dos fármacos na gravidez eram inferiores aos riscos da asma não controlada e concluiu-se que um controlo ótimo da asma durante a gravidez não parece levar a risco superior de complicações materno-fetais em relação a grávidas saudáveis.

Assim, as grávidas asmáticas devem ter consultas com uma periodicidade mínima mensal para monitorização rigorosa da doença, nas quais deve ser avaliado o controlo da doença, adesão à terapêutica, utilização dos dispositivos, presença de fatores desencadeantes e efeitos adversos dos fármacos. Para além disso, devem ser dadas explicações à doente sobre o impacto da asma na gravidez e ressaltar que existem mais riscos quando a asma está mal controlada do que quando é realizada terapêutica farmacológica. Deve, ainda, ser feito ajuste terapêutico sempre que necessário, com implementação de medidas farmacológicas e não farmacológicas, nas quais se inclui um plano escrito detalhado com todas as medidas e atitudes a ter quando surge uma agudização da doença. As grávidas asmáticas devem, obrigatoriamente, ser referenciadas para consulta de Especialidade quando o fenótipo clínico é grave ou quando o controlo da doença não está a ser conseguido.

Em conclusão, é essencial garantir um controlo adequado da asma durante a gravidez, uma vez que o mesmo provou não ter riscos superiores de complicações materno-fetais em relação a grávidas saudáveis. No entanto, são necessários mais estudos para melhor esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na interação asma-gravidez, bem como para avaliar e distinguir os efeitos adversos da asma e dos fármacos na gravidez.

Palavras-chave: Asma, gravidez, complicações perinatais, baixo peso à nascença, parto pré-termo, abortamento espontâneo, malformações congénitas, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, tratamento da asma.

Abstract

The prevalence of asthma in Portugal is 6.8% and this is one of the most common diseases complicating pregnancy. Being a disease with great impact worldwide, it is estimated that the prevalence of pregnant women with asthma is 3.7 to 12%, depending on the geographic areas under consideration.

In general, throughout pregnancy, 1/3 of asthmatic women remains stable, 1/3 suffers worsening of the disease and one third have clinical improvement. However, the course of the disease is unpredictable.

The aim of this monograph was an updated review of the medical literature about asthma in pregnancy and to this end 108 publications and relevant documents have been selected. The main objectives were to analyze the pathophysiological changes of asthma, of pregnancy and of asthma during pregnancy; clarify the methods of diagnosis and the course of asthma during pregnancy; describe management strategies during this period and refer the main maternal and fetal complications observed in asthmatic pregnant women.

During pregnancy of asthmatic women can occur numerous immunological changes that confer, from the beginning, an altered immunological tolerance to the fetus and changes in the course of asthma. Thus, in asthmatic pregnant women have been reported several complications: asthma exacerbations, gestational hypertension, preeclampsia, gestational diabetes, respiratory viral infections, spontaneous abortion, preterm birth, low birth weight, SGA, birth defects and perinatal death. However, the distinction between the impact of asthma as a chronic inflammatory disease (severity and immunological changes) and the influence of the recommended drugs or both at the origin of those complications is still unclear. Nevertheless, it was observed that asthma tends to worsen when not controlled and/or when the disease prior to pregnancy is severe. Moreover, SABA and ICS have widely demonstrated safety, but other available drugs have poorly studied safety or adverse effects

which limit the prescription. Though, it was found that the risks associated with the use of drugs in pregnancy were lower than the risks of uncontrolled asthma. Furthermore, a good asthma control during pregnancy does not appear to lead to higher risks of maternal and fetal complications in relation to healthy pregnant women.

Therefore, pregnant women with asthma should have medical appointments at least once a month for strict monitoring of the disease. At each appointment should be evaluated disease control, therapeutic compliance, use of devices, presence of triggering factors and adverse effects of drugs. In addition, should be explained the impact of asthma on pregnancy and remarked that there are more risks when asthma is poorly controlled than when pharmacological therapy is performed. It should also be made therapeutic setting when appropriate, with the implementation of pharmacological and non-pharmacological measures, in which is included a detailed written plan with all measures and actions to take when it is perceived worsening of the disease. Asthmatic pregnant women must necessarily be referenced to Specialty when there is a severe clinical phenotype or when the control of the disease is not being achieved.

In conclusion, it is essential to ensure an adequate asthma control during pregnancy, since it has been proved that controlled asthmatic women don't have higher risks of maternal and fetal complications in relation to healthy pregnant women. Regardless, more studies are needed to better clarify the pathophysiological mechanisms involved in the interaction between asthma and pregnancy, as well to evaluate and distinguish the adverse effects of asthma and drugs in pregnancy.

Keywords: Asthma, pregnancy, perinatal outcomes, low birth weight, premature birth, spontaneous abortion, birth defects, pregnancy-induce hypertension, pre-eclampsia, asthma treatment

Introdução

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas e é uma das doenças que mais frequentemente se complica na gravidez. (1–5) A prevalência da asma tem aumentado substancialmente nas últimas décadas, com prevalências mais elevadas nos países desenvolvidos, estimando-se que a nível mundial existam 300 milhões de asmáticos (6–8) e em Portugal cerca de 695 000, com uma prevalência de 6,8%. (9) Paralelamente, a prevalência das mulheres grávidas com asma também está a aumentar (2,10) e estima-se que, atualmente, rondem os 3,7-8,4% (1,3,11). Porém, alguns reportam prevalências superiores, na ordem dos 10,9% (12) ou 12% (13,14).

Ao longo da gravidez cerca de 1/3 das mulheres asmáticas mantém-se estável, 1/3 tem agravamento sintomático e 1/3 apresenta melhoria clínica. (15–18) Contudo, alguns estudos recentes apontam para que o número de exacerbações possa estar subestimado (14), podendo atingir 36-45% dos casos de asma na gravidez. (4) Apesar de em cada grávida não se conseguir prever qual a evolução da asma, parece haver uma concordância da mesma nas gravidezes subsequentes. (11,17) Para além disso, se a asma for mais grave antes da gravidez, a probabilidade de agravar é maior. (17) Contudo, apesar da asma se alterar durante a gravidez na maioria dos casos, está descrito que a asma reverte para a gravidade pré-gestacional nos 3 primeiros meses pós-parto. (19)

Diversos estudos sugerem que as grávidas com um controlo ótimo da asma, sobretudo se prévio à gravidez, não apresentam riscos superiores de complicações comparativamente às grávidas saudáveis. (14) Contudo, a asma mal controlada parece contribuir fortemente para o aparecimento de complicações materno-fetais. (19,20)

A gravidez vai influenciar a asma, assim como a asma vai ter implicações na gravidez (1,11). As complicações materno-fetais mais frequentemente descritas são: exacerbações da asma, infeções virais respiratórias, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, diabetes

gestacional, abortamento espontâneo, parto pré-termo (PPT), recém-nascido com baixo peso à nascença (BPN), recém-nascido pequeno para a idade gestacional (SGA), malformações congénitas e morte perinatal. (1–3,21,22) Estas complicações estão comumente associadas à gravidade da asma prévia à gravidez, ao controlo inadequado da doença por fraca adesão à terapêutica e, ainda, aos fármacos usados para o controlo da asma. (5) As alterações fisiopatológicas características da gravidez e da asma também parecem ter um papel importante nas exacerbações da asma e no desenvolvimento fetal. No entanto, ainda não está bem esclarecido o impacto de cada um destes fatores no aumento do risco de complicações.

O tratamento da asma durante a gravidez é, ainda, um desafio (3) e os seus principais objetivos são o controlo sintomático, prevenção de exacerbações, manter uma normal função pulmonar, permitir a atividade física normal e, ainda, assegurar o bem-estar fetal e o seu normal desenvolvimento. (23–25) O uso de β 2-agonistas de curta ação (SABA) e de doses baixas a moderadas de corticosteroides inalados (ICS) já tem segurança globalmente demonstrada, contudo os restantes fármacos usados na asma têm implicações descritas se usados durante a gravidez, como os corticosteroides orais (CO), ou têm a sua segurança fracamente estudada, como os antagonistas dos recetores de leucotrienos (LTRA), os β 2-agonistas de longa ação (LABA), o ipratrópio, a teofilina e o omalizumab. (19,26) A deficiente *compliance* terapêutica e a falta de confiança dos profissionais de saúde em prescrever estes fármacos durante a gravidez representam, atualmente, grandes preocupações no controlo da asma durante a gravidez. (19)

Esta revisão tem como objetivos analisar as alterações fisiopatológicas da asma, da gravidez e da asma durante a gravidez; descrever como é estabelecido o diagnóstico e como é a evolução da asma durante a gravidez; analisar as estratégias de controlo durante este período, incluindo medidas farmacológicas e não farmacológicas e descrever as complicações materno-fetais verificadas na grávida asmática.

Materiais e métodos

Este estudo consiste numa revisão da literatura médica sobre a asma na gravidez e uma breve revisão das alterações fisiopatológicas de ambas as entidades. Foram pesquisados artigos científicos e artigos de revisão em língua inglesa, publicados no período de 2005 a 2015. As bases de dados utilizadas foram a *Pubmed*, *ResearchGate* e *ScienceDirect*. As palavras/termos-chave utilizados na pesquisa foram: “*Asthma and pregnancy*”; “*Immunological changes asthma pregnancy*”; “*Complications asthma pregnancy*”; “*Treatment asthma pregnancy*”; “*Management asthma pregnancy*”; “*Physiology pregnancy*”. Foram incluídos estudos relevantes escolhidos a partir das referências bibliográficas dos artigos selecionados. Foram também incluídas as normas, orientações e recomendações da DGS, GINA e NAEPP e documentos académicos de particular relevância.

No total foram selecionadas e revistas 108 publicações.

1 - Mecanismos fisiopatológicos

1.1 - Mecanismos fisiopatológicas da asma

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por uma hiper-reatividade brônquica a diversos estímulos e que leva a *stress* oxidativo e inflamação. (6,27) Na grande maioria dos casos, a asma está associada a uma doença alérgica atópica de base, com hipersensibilidade a um ou mais alérgenos. A sensibilização alérgica atópica é definida por produção de imunoglobulina E (IgE) para antígenos presentes no meio ambiente, como proteínas de ácaros, pólenes de diferentes espécies, fâneros de animais, insetos e, mais raramente ou de forma excepcional, a alimentos e químicos ocupacionais. (7)

A asma é comumente descrita como um estado inflamatório das vias aéreas, com infiltração celular de mastócitos, neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, destacando-se o papel fundamental das células Th2 e as respectivas citocinas expressadas. (27,28) Mais recentemente, foi sugerido o papel dos basófilos, células iNKT (*invariant Natural Killer cells*) e Th17 em fenótipos de maior gravidade. (28,29)

Relativamente às células Th2, está bem estabelecido que a inflamação das vias aéreas dos asmáticos é caracterizada pelo aumento da expressão de citocinas do tipo Th2, nomeadamente IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, e também das quimiocinas TARC e MDC. (7,30,31) As citocinas são fundamentais na fisiopatologia da asma, uma vez que a IL-4 e a IL-13 induzem a produção da IgE pelas células B e a IL-5 regula o crescimento, diferenciação e ativação dos eosinófilos. Para além disso, a IL-4 e IL-5 podem induzir diretamente eosinofilia da via aérea e hiper-reatividade brônquica. (32) A IL-9, por sua vez, é um fator de crescimento dos mastócitos e a IL-13 está associada a hiperplasia de células caliciformes, hipersecreção de muco e a hiper-reatividade da via aérea. As quimiocinas TARC e MDC recrutam células Th2 preponderantemente para os locais de inflamação alérgica. (7) Assim, a sensibilização alérgica representa uma sobreexpressão das citocinas Th2, com produção de

anticorpos IgE com capacidade para induzir inflamação alérgica após exposição a alérgenos. O declínio das citocinas Th1, como os interferões, vai levar a que ocorra maior risco de infecções respiratórias nos doentes asmáticos, as quais podem determinar maior número de exacerbações da asma. (30)

É importante salientar que a inflamação das vias aéreas na asma pode ser caracterizada por uma resposta imune alérgico-específica adquirida, com inflamação eosinofílica mediada pela IL-5, ou por uma desregulação das respostas imunes inatas, que envolvem inflamação neutrofílica das vias aéreas induzida pela IL-8, dependendo do fenótipo clínico-patológico. (27) Qualquer uma destas vias vai produzir espécies reativas de oxigénio (ROS) após ativação intensa das células inflamatórias e aumento do consumo de oxigénio. (33) Assim, vem a ocorrer um aumento dos radicais livres no sangue e nas vias aéreas e as ROS que amplifica a inflamação da via aérea. Esta amplificação dá-se através da ativação dos fatores de transcrição NF-KB e JAK-STAT e da ativação da sinalização extracelular regulada pela cinase *Raf-1*, a qual leva à amplificação da transcrição de genes pro-inflamatórios. (27) A presença de *stress* oxidativo nas vias aéreas tem sido demonstrada pelo aumento da fração de óxido nítrico exalado (FeNO), paralelamente à inflamação eosinofílica. (34). Por outro lado, já se verificou que a capacidade antioxidante está comprometida na asma, o que leva à desregulação do balanço *redox* nesta doença, conjuntamente com o aumento das ROS. (27)

Em indivíduos com asma alérgica também foi possível verificar que existiam níveis elevados de células Th17 e, conseqüentemente, de IL17. Esta citocina, que é também produzida pelos eosinófilos, vai ter um papel fundamental em recrutar e ativar os eosinófilos. É importante salientar que os níveis de células Th17 e de IL17 tendem a aumentar com a gravidade da doença. (35)

A inflamação observada na asma vai determinar hiper-reatividade brônquica, obstrução das vias aéreas por muco e a remodelação dos tecidos (11), com fibrose subepitelial,

lesão das células epiteliais, hipersecreção de muco, angiogênese e hiperplasia e hipertrofia do músculo liso. (27,28) Estas alterações dão-se por uma provável resposta anormal a partículas aéreas habitualmente inofensivas. (7) Em indivíduos saudáveis, estas alterações são normalmente suprimidas por células T reguladoras (células Treg) (28), o que não acontece em indivíduos asmáticos, nos quais foi possível verificar uma prevalência de células Treg mais reduzida em vários estudos. (11,29,36).

As células T reguladoras (células T CD4⁺ CD25^{high}) têm uma função fundamental aquilatada pela tolerância periférica a antigénios ou alergénios ambientais subsequente a respostas imunes. (6) Este grupo de células vai atuar através da mediação por secreção de citocinas como o TGF- β e IL-10 ou por mecanismos citotóxicos, como as perforinas, as granzimas e as vias indutoras de morte celular TRAIL e DR5. (35) Estas células vão inibir as respostas inflamatórias induzidas pelas células T efectoras CD4⁺ CD25⁻, vão suprimir as respostas Th2 aos alergénios e, ainda, prevenir a eosinofilia das vias aéreas, hipersecreção de muco e hiper-reatividade brônquica. (7,11) Assim, tem sido demonstrado que, em indivíduos saudáveis, as células T reguladoras têm um papel fundamental em manter a homeostasia das vias aéreas, limitando as consequências inflamatórias de uma infeção e assegurando a tolerância às partículas aéreas habitualmente inofensivas, o que não se verifica em indivíduos asmáticos (28,35)

Alguns estudos demonstraram que o número de células Treg não apresentava diferenças significativas entre o grupo de asmáticos e o grupo controlo, justificando que as diferenças encontradas noutros estudos se deviam ao uso de um marcador não específico de células Treg – CD25⁺ - para contabilizar o número de células, o qual existe não só nas células Treg, mas também nas células T ativadas. (35,37). Contrariamente, o fator de transcrição *FoxP3* foi identificado como sendo um fator regulador fundamental no desenvolvimento e função das células Treg e é atualmente o marcador mais específico das células Treg. (6,37) Já

foi demonstrado que a ausência do fator *FoxP3* está associada ao desenvolvimento de alterações imunológicas, como inflamação alérgica grave e altos níveis de IgE (6), uma vez que a sua inexistência inibe a supressão das células T efetoras CD4⁺ CD25⁻ pelas células Treg. (7) Um estudo de Provoost et al mostrou que em doentes asmáticos, apesar de terem um número de células Treg (CD4⁺ CD25^{high}) e células CD4⁺ CD25^{high} *FoxP3*⁺ semelhante ao grupo controlo, havia uma diminuição da expressão da proteína *FoxP3* nas suas células Treg CD4⁺ CD25^{high}.

Por outro lado, verificou-se que as mulheres com asma controlada e sob terapêutica mostraram ter um aumento do número de células Treg (CD4⁺CD25^{high} e CD4⁺CD25^{high}*FoxP3*⁺). (35) Para além disso, o tratamento com ICS parece determinar um aumento da expressão de *FoxP3* e de IL-10 nestas células. (6,35) Contudo, o trabalho de Bohács et al não mostrou diferenças significativas entre a expressão da proteína *FoxP3* nos asmáticos tratados com ICS e nos não tratados com ICS, mas salientou que poderia haver um viés, uma vez que o registo do tratamento com ICS era dado pelos doentes e não verificado pelos investigadores. Apesar disso, neste último estudo, verificou-se que os doentes tratados com ICS tinham uma tendência para um aumento de linfócitos Treg em relação aos não tratados. (11)

Relativamente às células iNKT, tem sido demonstrado um aumento da citotoxicidade destas células para células Treg em doentes com asma alérgica, sendo esta toxicidade influenciada pela gravidade da doença. (35)

Analisando as células T ativadas, um estudo de Shi et al provou que havia um aumento das mesmas durante as exacerbações da asma, mas verificou que o mesmo não acontecia em asmáticos com controlo da doença. (32) Num estudo de Toldi et al verificou-se que a prevalência de células Th1 e Th2 era semelhante para mulheres saudáveis e para mulheres asmáticas com controlo da doença. Os autores concluíram que a terapêutica anti-inflamatória

e de controlo da asma tem eficácia, podendo equiparar-se o estado imunológico de mulheres asmáticas controladas a mulheres saudáveis. (36)

A *Heat Shock Protein 70 (Hsp70)* é uma proteína ubíqua e filogeneticamente conservada, que é sintetizada em resposta ao *stress* e é considerada uma chaperona molecular com funções citoprotetoras. (38,39). Foi sugerido que a *Hsp70* está envolvida nos mecanismos fisiopatológicos que estão na origem da asma, tendo sido demonstrado que as células das vias aéreas e as células mononucleares do sangue periférico de indivíduos asmáticos apresentam uma expressão aumentada da *Hsp70*. (40,41) O aumento dos níveis de *Hsp70* reflete a inflamação sistémica e *stress* oxidativo (39), levando a um aumento da atividade das células apresentadoras de antígenos, a qual é essencial para a iniciação e desenvolvimento da resposta imune que ocorre na asma crónica. (40) Um estudo de Hou et al mostrou que os níveis de *Hsp70* na expetoração induzida e no plasma de indivíduos asmáticos era significativamente maiores do que controlos saudáveis e que tinham uma correlação negativa significativa com o FEV1 (*Forced expiratory volume in one second*) e com a relação FEV1/FVC (*Forced vital capacity*), sendo esta correlação mais forte usando os níveis plasmáticos. Deste modo, foi possível concluir que o *Hsp70* pode ser um biomarcador útil para avaliar a gravidade da asma, mas são necessários mais estudos para confirmar a sua utilidade real. (42)

Relativamente às infeções respiratórias virais, tem sido demonstrado que as mulheres asmáticas não grávidas, com doença grave têm uma redução na resposta do IFN- γ ao *Rhinovirus-16* nas células mononucleares periféricas. (4) Contudo, mulheres com asma controlada mostraram ter a resposta aos interferões semelhante ao grupo controlo. (30)

1.2 - Fisiologia da gravidez

A gravidez é caracterizada por alterações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas, que são necessárias para o desenvolvimento do feto e para suportar o aumento das necessidades metabólicas, garantindo-se, assim, a sobrevivência da mãe e do feto. (43) Muitas destas alterações ocorrem em resposta a estímulos mecânicos ou hormonais, podendo ser interpretadas inadequadamente como doença ou, pelo contrário, mascarar uma doença materna. (14) Nesta revisão irei apenas abordar as alterações da gravidez com maior relevância para o tema.

As adaptações observadas no sistema respiratório devem-se, numa fase inicial, a alterações hormonais e, posteriormente, a alterações mecânicas pelo aumento do volume do útero. (16) Assim, para se ajustar ao crescimento do útero no abdômen o diafragma vai-se elevar cerca de 4 - 5cm durante a gravidez. (44) Para além disso, vai haver um aumento da circunferência do tórax, do diâmetro ântero-posterior e do ângulo subcostal por indução hormonal da progesterona e da relaxina, que levam à laxidez dos ligamentos que unem as costelas ao esterno. Apesar do aumento da circunferência do tórax, a *compliance* da parede torácica está diminuída em 30%, a qual, em conjunto com a elevação do diafragma, causa diminuição da TLC (*total lung capacity*). (43) Estas alterações permitem que a *compliance* pulmonar se mantenha inalterada durante a gravidez. (44)

A gravidez vai ter um efeito *major* nos volumes pulmonares (Tabela 1): o FRC (*functional residual capacity*) diminui 10-25% por comprometimento ERV (*expiratory reserve volume*) e do RV (*residual volume*), os quais diminuem 15-20% e 20-25%, respetivamente. (14) Consequentemente, vai haver um aumento do TV (*tidal volume*) em 30-50% (14,43), que surge para compensar as necessidades maternas aumentadas de O₂ e que leva à diminuição da PaCO₂. (16) Por outro lado, a IC (*inspiratory capacity*) aumenta 5-10% e a TLC diminui 5% até ao termo. (14,43,44) Os valores da VC (*vital capacity*) em geral

permanecem preservados. (17) Apesar das alterações descritas, a espirometria, geralmente, encontra-se normal durante a gravidez de mulheres saudáveis. (4,43) Deste modo, caso os valores da espirometria estejam alterados, os mesmos devem ser atribuídos a doença pulmonar subjacente e não à gravidez. (14) Após o parto, os volumes pulmonares retornam ao normal, com a FRC e RV a reverterem aos valores basais em 48h. (43)

	Variabilidade na gravidez
FRC (<i>Functional residual capacity</i>)	Diminui 10-25%
ERV (<i>Expiratory reserve volume</i>)	Diminui 15-20%
RV (<i>Residual volume</i>)	Diminui 20-25%
TV (<i>Tidal volume</i>)	Aumenta 30-50%
IC (<i>Inspiratory capacity</i>)	Aumenta 5-10%
TLC (<i>Total lung capacity</i>)	Diminui 5%
VC (<i>Vital capacity</i>)	Sem alteração
Espirometria	Sem alteração
<i>Compliance da parede torácica</i>	Diminui 30%
<i>Compliance pulmonar</i>	Sem alteração
PaO₂	104-108 mmHg
PaCO₂	27-32 mmHg

Tabela 1 - Principais alterações respiratórias e metabólicas durante a gravidez
(4,14,17,43,44)

Numa grávida saudável também vão ser observados valores alterados na gasometria arterial materna (Tabela 1), como consequência das variações acima descritas. Na gravidez ocorre uma PaO₂ mais elevada (104-108mmHg) e uma PaCO₂ diminuída (27-32mmHg). (14) Este aumento da PaO₂ vai facilitar a transferência de oxigénio da mãe para a circulação fetal e a diminuição da PaCO₂ vai facilitar a transferência de CO₂ do feto para a mãe. (43) Por outro lado, a diminuição do PaCO₂ na circulação materna vai resultar numa alcalose respiratória crónica, a qual vai ser compensada por um aumento da excreção renal de bicarbonato (diminuindo os seus níveis séricos), para manter o pH entre 7,40 e 7,45. (14) A diminuição dos níveis de bicarbonato também vai desviar a curva de dissociação do oxigénio para a

direita (levando a uma menor afinidade da hemoglobina materna pelo oxigênio), para que a transferência de O₂ para a circulação fetal seja facilitada. (43) É importante estar atento a estas alterações, uma vez que uma PaCO₂ com valores considerados normais para um indivíduo saudável, numa grávida podem indiciar uma insuficiência respiratória eminente. (14)

Em geral, nas mulheres grávidas saudáveis há compensação adequada das necessidades acrescidas de oxigênio, processo no qual a progesterona tem uma mediação fundamental. (16) A progesterona vai, então, aumentar progressivamente ao longo do 1º trimestre e permanecer elevada até ao parto, estimulando o centro respiratório e o relaxando o músculo liso ao longo da gravidez. (16) É importante salientar que o consumo de oxigênio na grávida aumenta 30% e leva a que, e em conjunto com a diminuição da FRC, a mulher grávida esteja mais suscetível a hipoxia e conseqüentemente o feto. (43) Deste modo, é recomendado que a saturação de oxigênio materna seja mantida acima dos 95% para que seja garantida uma otimização da oxigenação fetal. (14)

Contudo, apesar das alterações fisiológicas de adaptação, cerca de 2/3 das mulheres grávidas vai descrever dispneia durante a gravidez, a qual é considerada fisiológica. (14) Numa fase inicial da gravidez, a dispneia é atribuída à estimulação do centro respiratório pela progesterona, que surge para aumento do TV durante a gravidez. No 3º trimestre, a maioria das mulheres grávidas saudáveis terá dispneia fisiológica atribuível a alterações mecânicas, a aumento do peso e a diminuição do retorno venoso. (14) Contudo, ao longo da gravidez é fundamental fazer o diagnóstico diferencial com outras possíveis causas de dispneia.

Para além das alterações respiratórias e metabólicas descritas, verificou-se que a gravidez é caracterizada por um estadio de elevado *stress* oxidativo. (27) O aumento dos gastos energéticos da mãe e do feto, assim como o aumento progressivo do consumo de oxigênio ao longo da gravidez, vão levar a que haja produção excessiva de ROS. Este

aumento do *stress* oxidativo é fisiológico e contribui para o normal desenvolvimento da placenta. (45) Paralelamente a este aumento vai ocorrer um aumento dos mecanismos antioxidantes para controlar o balanço *redox* e que contribuem para proteção fetal. (46) Caso este balanço esteja alterado, quer pelo aumento de ROS, quer pela limitação da capacidade antioxidante, vai determinar um desequilíbrio, podendo induzir diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e agravamento da asma. (27)

O equilíbrio das células T *helper* (Th1/Th2, Th17/Treg) durante a gravidez é fundamental para a adaptação do sistema imune materno de modo a garantir a tolerância fetal e a proteção materna contra micro-organismos patogénicos. (4,29,30) As células Th1, caracterizadas por forte expressão de citocina antiviral IFN- γ , está envolvida na imunidade antiviral mediada por células. (47) Por outro lado, as células Th2 produzem citocinas inflamatórias (como a IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), as quais vão estar envolvidas na imunidade mediada por anticorpos. (7,31) As células Th17, por sua vez, caracterizam-se pela libertação da citocina pró-inflamatória IL-17 e estão envolvidas nas formas graves da doença e na defesa contra bactérias extracelulares e fungos patogénicos. Mais recentemente, as células Th17 mostraram ter um papel na implantação fetal pela estimulação da angiogénese e neovascularização da decídua. (4) A gravidez, tal como a asma alérgica, é caracterizada como um estado dominado por células Th2, sendo que a diminuição das citocinas Th1, nomeadamente os interferões, levam a uma maior suscetibilidade a infeções respiratórias. (30) Contudo, alguns autores defendem não haver alteração do equilíbrio Th1/Th2 sistémico, mas apenas predomínio Th2 na decídua, especialmente no local de implantação. (47)

A gravidez é caracterizada por um estado de tolerância imunológica, uma vez que existe imunossupressão fisiológica que atenua a resposta imune materna aos antigénios paternos expressos pelo feto durante a gravidez. (11,47)

Um estudo de Somerset et al verificou haver um aumento de células Treg induzido pela gravidez e dependente do tempo de gestação, o qual levava à inibição dos linfócitos T efetores e das células NK (*Natural Killer cells*) durante a gravidez. (48) Por outro lado, num estudo de Bohács et al. foi, também, possível apurar que as mulheres grávidas saudáveis apresentavam um número de células Treg periféricas superior e prevalência de células iNKT inferior em relação às mulheres saudáveis não grávidas. (11) Recentemente foi verificado que o aumento das células Treg ocorre no início da gestação, vindo a ser mais acentuada na 1ª metade do 2º trimestre, e com uma progressiva diminuição a partir da 2ª metade do 2º trimestre. Já no 3º trimestre os valores são equiparáveis aos de mulheres não grávidas. (35,48) No 2º e 3º trimestre de gravidez também parece existir diminuição da expressão de *FoxP3*. (35)

As células Treg têm mostrado ser fundamentais para garantir a tolerância fetal durante a gravidez. (4) Presume-se que as alterações do número de células Treg e da expressão de *FoxP3* sejam influenciadas pelas concentrações de estradiol e progesterona. (35,47) No mencionado estudo de Bohács et al observou-se uma correlação positiva entre o número de células Treg e o peso fetal à nascença. Em contrapartida, a diminuição destas células, encontrada nalgumas gravidezes, mostrou estar associada a rejeição imunológica do feto com abortamento espontâneo, a pré-eclâmpsia e BPN. (36) Deste modo, pressupõe-se que o aumento das células Treg durante a gravidez, acompanhado da diminuição do número de células iNKT, tenha como principal função a mediação da imunotolerância materna contra o feto, o qual expressa antígenos do complexo *major* de histocompatibilidade (MHC) paterno. (11,49,50)

Outros mecanismos para prevenir a rejeição fetal também já foram propostos, como o facto do trofoblasto viloso não expressar moléculas MHC classe I e II e do trofoblasto

extraviloso expressar moléculas MHC classe I, nomeadamente HLA-C, HLA-E e HLA-G, que são ligandos específicos para células NK uterinas. (47)

Relativamente às células NK da decídua, estas têm um papel fundamental na decidualização e na manutenção de uma gravidez saudável, sendo, ainda, responsáveis pela proteção contra infeções virais. As células NK da decídua são CD56^{bright} e contêm grânulos citotóxicos (como a perforina).(51) Quando as células NK da decídua são ativadas estas vão produzir fatores angiogénicos e citocinas, que vão promover a proliferação e diferenciação do trofoblasto. (47) Apesar de, em situações normais, as células NK da decídua contribuírem para um ambiente favorável à implantação da placenta, em situações de infeção intrauterina as células vão libertar os seus grânulos de perforina e ter um efeito citotóxico, que pode afetar o trofoblasto e induzir a ablação da placenta. (51) Foi, também, demonstrado que abortamentos espontâneos recorrentes estão associados a altos níveis de células NK uterinas e a baixos níveis de perforina, sugerindo uma taxa elevada de desgranulação. (14) Por outro lado, o efeito inibitório das células Treg sobre as células NK, referido anteriormente, parece contribuir para o aumento da suscetibilidade a infeções virais durante a gravidez. (1) Assim, a citotoxicidade das células NK vai ser regulada pelo balanço de recetores ativadores e inibidores e pela expressão de ligandos nas células alvo, tendo como mediadores citocinas e hormonas. (51) Qualquer distúrbio nestes mecanismos pode levar ao aumento da citotoxicidade das células NK e levar a interrupção da gravidez. (51)

No que diz respeito à *Hsp70*, já foi possível apurar que os seus níveis séricos em mulheres grávidas saudáveis são significativamente inferiores aos de mulheres não grávidas saudáveis. (38) Foi, por outro lado, observada uma correlação negativa entre a idade materna e as concentrações séricas desta proteína e uma correlação positiva entre a idade gestacional e os níveis séricos da *Hsp70*. (38,40,41) Verificou-se, pois, que níveis elevados de *Hsp70* durante a gravidez estão associados a maior risco de complicações, tendo-se observado, em

diversos estudos, que as mulheres com PPT e com pré-eclâmpsia apresentavam níveis significativamente superiores aos de mulheres sem estas complicações. (38,52,53) Deste modo, supõe-se que a diminuição dos níveis de *Hsp70* observada na gravidez seja preponderante e fundamental para manter a imunotolerância materna. (38,41)

Quanto às infeções virais, tem sido descrito que as grávidas saudáveis têm menor produção de IFN- α e IFN- λ em resposta a vírus respiratórios, como o *Rhinovirus* e outros, sendo que existe uma manifesta maior suscetibilidade a infeções virais. (30)

1.3 - Alterações fisiopatológicas na grávida asmática

Como já foi referido, tanto a asma alérgica como a gravidez são estados dominados por células Th2, o que pode justificar as exacerbações durante a gestação. Contudo, apenas 1/3 das mulheres asmáticas sofrem agravamento durante a gravidez. (15) Um estudo de Toldi et verificou que a relação Th1/Th2 era semelhante nas mulheres saudáveis não grávidas, grávidas asmáticas e asmáticas não grávidas, sendo este facto explicado pelo excelente controlo nas mulheres asmáticas. (36) Este resultado pode explicar porque apenas 1/3 das mulheres tem agravamento da asma durante a gravidez. (11) Por outro lado, outro estudo de Bohács et al verificou que o número total de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ aumentava tanto na asma isolada como na gravidez isolada, mas não nas mulheres grávidas asmáticas, sugerindo uma possível atenuação das respostas alérgicas na mulher asmática induzida pela gravidez. (54)

Por outro lado, as células Th17 também mostraram estar aumentadas tanto nas asmáticas grávidas, como nas não grávidas. Este aumento durante a gravidez parece estar envolvido na imunotolerância alterada de mulheres asmáticas, podendo, pois, ter implicações materno-fetais. (36)

Relativamente às células Treg (CD4⁺ CD25^{high}), contrariamente às mulheres grávidas saudáveis, evidenciou-se que as grávidas asmáticas não apresentavam o aumento do número das células Treg próprio da gravidez, nem aumento da expressão da proteína *FoxP3* nestas células, sugerindo imunotolerância alterada neste grupo. (11,36) Isto poderá explicar as alterações do crescimento fetal observado na gravidez de mulheres asmáticas, uma vez que não se verificou correlação positiva entre o número de células Treg e o peso fetal à nascença, situação que se verificava nas mulheres grávidas saudáveis. (31) Para além disso, a menor prevalência de células Treg e a menor expressão de *FoxP3* no último trimestre da gravidez pode explicar o maior risco de exacerbações nesta fase. (35)

Por outro lado, comparando mulheres asmáticas grávidas e não grávidas, observou-se que no primeiro grupo havia um aumento significativo de células *naïve*, uma diminuição marcada das células T efectoras e de memória e uma diminuição de células NK. Estas alterações foram interpretadas como indicadoras da marcada imunossupressão que se observa numa gravidez não complicada de uma mulher asmática. (11)

A única atividade pró-inflamatória detetada, nas mulheres grávidas asmáticas com doença controlada, foi o aumento significativo da prevalência das células iNKT, tendo-se verificado que quanto maior fosse o número das mesmas em circulação, maior o potencial citotóxico durante a gravidez, pelo que este aumento pareceu estar relacionado com os efeitos adversos da asma na gravidez. Apesar de haver um aumento marcado das células iNKT nas grávidas asmáticas em relação às grávidas saudáveis, o valor destas células mostrou ser inferior ao de mulheres não grávidas saudáveis, o que apoia a hipótese de que haverá uma atenuação da resposta inflamatória nas gravidezes não complicadas. (11)

A asma como complicação da gravidez está associada a comorbilidades materno-fetais, as quais se podem dever parcialmente ao aumento do *stress* oxidativo induzido pela combinação da asma e da gravidez. (27) Um estudo de Clifton et al demonstrou que a

placenta de grávidas asmáticas apresentava níveis superiores de marcadores de peroxidação lipídica e de *stress* oxidativo em comparação à de mulheres grávidas não asmáticas. Apesar disso, a atividade enzimática antioxidante estava igualmente aumentada em gravidezes complicadas por asma. (46) Um estudo de McLernon et al também evidenciou que as grávidas com asma moderada a grave tinham concentrações mais elevadas de antioxidantes numa fase mais avançada da gestação, em relação às grávidas com asma ligeira ou saudáveis. Neste mesmo estudo, concentrações mais baixas de antioxidantes circulantes mostraram estar associadas a menor perímetro craniano e BPN. (45) Deste modo, supõe-se que há um aumento compensatório da produção e distribuição de substâncias antioxidantes para proteger o feto do *stress* oxidativo aumentado que surge pela combinação da asma e da gravidez. Foi demonstrado que as exacerbações da asma aumentam o *stress* oxidativo, contudo ainda não foi estudado o seu aumento nas exacerbações durante a gravidez. (27)

Quanto às alterações da *Hsp70* durante a gravidez de mulheres asmáticas, um estudo de Tamási et al (40) e outro de Salman et al (41) verificaram que os níveis séricos da *Hsp70* eram significativamente superiores nas grávidas asmáticas do que nas mulheres grávidas saudáveis. Os níveis elevados de *Hsp70* durante a gravidez de mulheres asmáticas mostraram estar associados a indução de respostas imunes pró-inflamatórias, produção de citocinas, conversão de células dendríticas de tolerogénicas para imunogénicas e estimulação da atividade citolítica das células NK, o que pode levar a complicações da gravidez. (40,41) Ambos os estudos encontraram uma correlação negativa significativa entre os níveis de *Hsp70* e o peso fetal, bem como as correlações que tinham sido demonstradas para grávidas saudáveis (correlação negativa com a idade materna e correlação positiva com a idade gestacional). (40,41) O estudo de Tamási et al demonstrou, ainda, uma correlação negativa entre os níveis séricos de *Hsp70* e os *scores* do teste de controlo da asma (ACT). (40)

Relativamente às infeções virais foi demonstrado que as grávidas asmáticas têm mais frequentemente infeções virais respiratórias e do trato urinário em relação às grávidas saudáveis. (4) Para além disso, um estudo de Murphy et al verificou que as infeções virais respiratórias eram mais comuns e mais graves durante a gravidez de mulheres asmáticas e que em 60% dos casos estavam associadas a asma mal controlada. (55) O perfil dominante de células Th2 parece contribuir para o aumento da suscetibilidade e gravidade das infeções respiratórias virais nas grávidas asmáticas, uma vez que há diminuição da produção das citocinas antivirais Th1, como é o caso dos interferões. (30,55) Um estudo de Forbes et al verificou que as mulheres grávidas asmáticas tinham diminuição da atividade antiviral dos interferões e que esta alteração representava um importante mecanismo para a maior suscetibilidade e morbi-mortalidade de infeções respiratórias virais durante a gravidez. (56) A diminuição da atividade dos interferões tem sido observada nas células mononucleares do sangue, nas células dendríticas e nas células epiteliais da via aérea. Uma vez que as células epiteliais da via aérea são o principal alvo do *Rhinovirus*, a diminuição da produção do interferão nestas células leva a maior probabilidade de infeção e, conseqüentemente, a exacerbações da asma durante a gravidez. (30)

Quanto à espirometria, Zairina et al verificaram que as grávidas asmáticas apresentavam diminuição do FEV1 no 2º trimestre, com melhoria evidente no 3º trimestre, sendo que estas alterações eram mais pronunciadas do que nas grávidas saudáveis. Estas variações do FEV1 mostraram ser paralelas à variação do controlo da asma durante a gravidez. (16)

As alterações do curso da asma durante a gravidez parecem estar, em parte, associadas a alteração das hormonas sexuais, cortisol e prostaglandinas. (5) A melhoria da asma pode dever-se ao aumento sérico do cortisol associado à gravidez e/ou ao aumento da progesterona, que atua como um potente relaxante do músculo liso. O aumento do cortisol parece também

explicar as exacerbações pouco comuns durante o parto, uma vez que os níveis de cortisol são quatro vezes superiores aos dos níveis prévios à gravidez. (14) A exposição a antígenos fetais pode, ainda, predispor algumas grávidas a agravamento sintomático por alterações imunes. (18)

Quanto ao gênero do feto, observou-se que as mães de fetos do sexo feminino apresentavam mais frequentemente agravamento da doença, com menores valores de PEF (*Peak expiratory flow*), menor *score* no ACT e menor peso fetal à nascença. (5,11) As subpopulações celulares não tinham prevalências significativamente diferentes nos dois sexos, exceto as células iNKT que apresentavam valores muito inferiores nas grávidas de fetos do sexo feminino. (11) Por outro lado, verificou-se que as mães de fetos do sexo masculino têm maior tendência para ter menos sintomas, menor uso de ICS e melhor função pulmonar do que as mães de fetos do sexo feminino. Uma possível explicação é que a testosterona fetal aumenta o relaxamento β 2-adrenérgico do músculo liso das vias aéreas, interfere com a broncoconstrição induzida pela histamina e protege a mãe contra a deterioração da mãe, especialmente no 2º trimestre. (23)

2 - Diagnóstico e evolução da asma durante a gravidez

O diagnóstico da asma é, por norma, conhecido antes da gravidez. Se os primeiros sintomas ocorrerem durante a gestação, o diagnóstico deverá, naturalmente, ser feito nesta fase. (18)

A clínica da asma é habitualmente heterogénea, mas os principais sintomas que a caracterizam são: sibilância, dispneia, sensação de aperto torácico e tosse. (8,57) Estes sintomas são habitualmente variáveis no tempo e em intensidade, sendo, em geral, mais severos à noite. (18) A sintomatologia pode ser desencadeada pelo exercício físico, exposição a alergénios, exposição a químicos ou outros irritantes (por exemplo o fumo do tabaco), alterações de temperatura, infeções respiratórias virais, fármacos (ácido acetilsalicílico e β -bloqueantes) ou, ainda, labilidade emocional intensa. (8) É importante salientar, que a sensibilização a alergénios pode levar não só à asma e às suas manifestações clínicas, mas também a rinite alérgica, conjuntivite e dermatite atópica. (7)

O diagnóstico de asma é corroborado, para além da clínica, pelo recurso a espirometria, através da demonstração da obstrução da via aérea que é parcialmente reversível após a inalação de β_2 agonista (salbutamol): aumento do FEV1 superior a 12% e a 200 mL do valor basal após administração de 200-400 μ g de salbutamol. (18,57) Em mulheres não grávidas com função pulmonar normal, o diagnóstico da asma pode ser confirmado com recurso ao teste com metacolina, contudo este não é recomendado durante a gravidez. (57) Alguns estudos sugerem o uso do FeNO para monitorizar a asma durante a gravidez, particularmente nas que apresentam um fenótipo alérgico com predomínio de eosinófilos. Assim sendo, um valor elevado de FeNO também pode sustentar o diagnóstico de asma. (34,57) Contudo, outros autores defendem que o FeNO não é um método fiável para avaliar a asma durante a gravidez, tanto mais que em muitos fenótipos a inflamação não apresenta uma participação preponderante destas células. (58) Caso não se consiga confirmar o diagnóstico

da asma mas haja elevada suspeição, pode ser feita prova terapêutica, com recurso a corticosteroides ICS durante 2-4 semanas, em doentes com asma provável mas não confirmada. (57)

Se já estiver a ser feito tratamento de controlo da asma, deve ser avaliado o nível de controlo da mesma para que possa ser feito ajuste terapêutico. Para o efeito, para aferir o nível de controlo da asma deverão aplicar-se os critérios clínicos (8,25), **Tabela 2**, associados a questionários: teste de controlo da asma (ACT) (59) ou o teste CARAT (60), de simples aplicação e validados para a população portuguesa.

Controlo sintomas		Nível de controlo da asma		
Nas últimas 4 semanas:		<u>Bem controlada</u>	<u>Parcialmente controlada</u>	<u>Não controlada</u>
Sintomas diurnos em mais de 2 dias semana?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Nenhum destes	1 a 2 dos anteriores	3 a 4 dos anteriores
Algum despertar noturno por asma?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Medicação de alívio em mais de 2 dias na semana?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Alguma limitação na atividade condicionada pela asma?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			

Tabela 2 - Níveis de controlo da asma (8,25)

Para além da avaliação do nível de controlo reportado às últimas 4 semanas, deverá ser inferido o potencial risco futuro nessa doente, **Tabela 3**. (8)

Fatores potencialmente modificáveis e independentes de exacerbações súbitas	
	-Sintomas de asma não controlada
	-Uso excessivo de β 2 agonistas de ação curta (> 1 inalador pressurizado/mês com 200 doses)
	-Corticosteroide inalado inadequado (não prescrito, fraca adesão, técnica inalatória incorreta)
	-Baixo FEV1 particularmente se < 60% do valor teórico
	Fatores psicológicos ou socioeconômicos <i>major</i>
	Exposição: tabaco, alérgenos quando sensibilizado
	Comorbilidades: obesidade, rinosinusite, alergia alimentar confirmada
	Eosinofilia sanguínea ou na expetoração
	Gravidez
Outros fatores independentes de exacerbações súbitas	
	-Intubação anterior ou necessidade prévia de internamento em cuidados intensivos
	-Pelo menos 1 exacerbação grave no último ano
Fatores de risco para desenvolvimento de limitação fixa do fluxo aéreo	
	-Ausência de tratamento com corticosteroide inalado
	-Exposição: tabaco, poluentes químicos, exposição ocupacional de risco
	-Reduzido FEV1 inicial, broncorreia, eosinofilia sanguínea ou na expetoração
Fatores de risco dependentes de secundarismos farmacológicos	
	- <u>Sistêmicos</u> : ciclos frequentes de corticosteroides orais; duração prolongada de altas doses e/ou potentes corticosteroides inalados; terapêutica concomitante com inibidores do citocromo P450
	- <u>Locais</u> : corticosteroide inalado em altas doses ou de elevada potência; deficiente técnica inalatória

Tabela 3 – Avaliação dos fatores de risco futuro (8)

Ao longo da gravidez cerca de 1/3 das mulheres asmáticas mantém-se estável, 1/3 tem agravamento sintomático e 1/3 apresenta melhoria clínica.(11,14–18) No entanto, alguns estudos referem que o número de casos de agravamento pode estar subestimado, podendo atingir 36-45% dos casos de asma na gravidez (4,14) Apesar da evolução da asma na gravidez

ser imprevisível para cada mulher (14,16), presume-se que a gravidade da asma prévia à gravidez esteja relacionada com a gravidade da asma durante a mesma e a sua evolução seja semelhante nas gravidezes seguintes. (5,11,17)

O curso da asma é variável dependendo do trimestre da gravidez. O 1º trimestre é em geral bem tolerado pelas mulheres asmáticas e as exacerbações não são comuns. (5) No caso de mulheres com melhora clínica, a mesma é habitualmente mais presente no 1º trimestre. (3) Pelo contrário, as mulheres com agravamento sintomático apresentam-no durante toda a gestação, sendo mais frequente no 2º e 3º trimestres (especialmente no 6º mês de gestação) (16), sendo as exacerbações mais frequentes no 2º trimestre. (61) Por outro lado, nas últimas 4 semanas de gestação há em geral diminuição dos sintomas e das exacerbações, mesmo em relação ao início da gravidez. (5) As mulheres que têm asma pouco controlada desde o início da gravidez têm habitualmente mais sintomas ao longo da mesma e devem ser tratadas e monitorizadas com maior periodicidade. (16) Apesar da gravidade da asma se alterar na gravidez, já foi descrito que a asma reverte para a gravidade pré-gestacional nos 3 primeiros meses pós-parto. (19)

O agravamento da asma durante a gravidez pode dever-se a inúmeros fatores: alterações imunológicas, alterações hormonais, alterações mecânicas por crescimento fetal, presença de antigénios fetais, aumento da doença do refluxo gastro-esofágico, aumento da rinite e sinusite gestacional e, ainda, maior suscetibilidade a infeções virais verificada. (4,14,18) O sexo fetal também parece influenciar a gravidez, sendo que o sexo feminino está possivelmente associado a agravamento mais frequente. (5) Para além disso, a redução ou descontinuação da medicação durante a gravidez, quer por decisão da grávida, quer do médico, é também um fator de agravamento comum. (14,16)

O principal diagnóstico diferencial da asma durante a gravidez é a dispneia fisiológica da gravidez que ocorre em aproximadamente 60 - 70% das grávidas ao longo da gestação (43)

e que se diferencia da asma pela ausência de tosse, sibilância ou obstrução da via aérea. (18)

A distinção de dispneia fisiológica da gravidez e patológica é, portanto, fundamental e pode ser feita através de uma história clínica completa, exame físico adequado e uso de espirometria sempre que apropriado ao longo da gravidez. (16) As causas de dispneia patológica durante a gravidez podem ser: exacerbações da asma, infeções respiratórias (rinossinusite e pneumonia), alterações cardíacas (disfunção valvular, arritmia), tromboembolismo pulmonar, edema pulmonar cardiogénico, síndrome da dificuldade respiratória do adulto, entre outros. (14,44)

A dispneia fisiológica normalmente surge em repouso ou com exercício ligeiro, não tendo sintomas acompanhantes como sibilância ou tosse, os quais serão mais sugestivos de asma. (16) Para além disso, a dispneia é muitas vezes detetada durante a recolha da história, na qual a grávida não consegue acabar a frase sem parar para respirar profundamente. (14)

The National Asthma Education Prevention Plan (NAEPP) recomenda o uso de espirometria em doentes asmáticas e grávidas com um episódio de dispneia, para diferenciar uma exacerbação da asma de alterações fisiológicas da gravidez (62), uma vez que a espirometria de mulheres grávidas saudáveis em geral apresenta-se sem alterações. Para além da espirometria pode ser necessário recorrer a um eletrocardiograma, ecocardiograma, angio-TC, *eco-doppler* dos membros inferiores, entre outros, que devem ser executados sempre que apropriados e de acordo com a clínica. (14)

3 – Estratégias de controlo da asma durante a gravidez

O tratamento da asma na gravidez tem como principais objetivos a ausência diurna e noturna de sintomatologia da asma, ausência de exacerbações ou diminuição da sua gravidade, manter uma normal função pulmonar, permitir a atividade física normal e necessitar do menor uso possível de β_2 -agonistas de curta ação. (23–25) Para além disso, tem como objetivo essencial prevenir episódios de hipoxia na mãe e garantir a oxigenação adequada do feto, de modo a assegurar o seu bem-estar e normal desenvolvimento. (5)

O momento em que é iniciado ou orientado o tratamento durante a gravidez parece ter relevância na evolução da asma durante a gravidez e nas complicações materno-fetais. Iniciar estratégias de controlo apenas no 2º trimestre pode já não ser suficiente para otimizar a morbidade e mortalidade perinatal, uma vez que em mais de 15% dos casos já existiram exacerbações no 1º trimestre. (63) O ideal seria atingir o controlo otimizado da asma no período pré-concepcional, contudo a grande maioria das mulheres não procura aconselhamento antes de engravidar. Deste modo, assim que a gravidez estiver confirmada, devem ser iniciadas estratégias de controlo o mais precocemente possível. (63)

As mulheres com pior controlo da asma durante a gravidez tendem a ser de mais idade, com menor educação, com menores rendimentos, que fumam durante a gravidez, que habitam com mais de 5 pessoas e com deficientes condições socioeconómicas. (3)

As estratégias de controlo da asma durante a gravidez podem, então, ser divididas em quatro categorias: avaliação e monitorização das grávidas asmáticas, controlo dos fatores que podem influenciar a asma, educação das grávidas asmáticas e tratamento farmacológico. (5)

3.1 – Avaliação e monitorização das grávidas asmáticas

Uma vez que não se consegue prever a evolução da asma durante a gravidez, as grávidas asmáticas devem ser regularmente monitorizadas, quer pelo exame físico, quer pela

avaliação do controlo da asma, para que qualquer alteração seja rapidamente detetada e tratada adequadamente. (16) Esta avaliação deve ser feita com a colaboração dos diversos profissionais de saúde, nomeadamente médico de família, obstetra, imuno-alergologista, pneumologista ou internista. (64)

Durante a gravidez de mulheres asmáticas está recomendada uma consulta mensal para avaliar a evolução da sintomatologia, avaliar o controlo da doença usando os testes ACT ou CARAT, procurar efeitos adversos da medicação, verificar a adesão terapêutica e confirmar a correta utilização dos dispositivos. (5,14,18) Após esta avaliação deve ajustar-se a medicação e aplicar as estratégias não farmacológicas necessárias e tratar os fatores de risco modificáveis. (8) Caso não se consiga atingir o controlo da doença, a grávida deve ser referenciada para consulta especializada, conforme a norma de orientação clínica da DGS/Ordem dos Médicos nº 016/2011: Abordagem e controlo da asma. (25)

Existem estudos que evidenciam que a perceção subjetiva de uma asma ligeira, com pouca sintomatologia e que não necessita, aparentemente, de tratamento farmacológico, pode ser grave o suficiente para causar complicações perinatais. Deste modo, foi provado que a espirometria é um melhor preditor dos efeitos perinatais do que a clínica da asma isolada. (13) Está, assim, preconizado que deve ser feita uma espirometria no início da gravidez e que a mesma deve ser repetida periodicamente ao longo da gravidez. (16,24,26) Para além disso, em todos os episódios de dispneia aconselha-se o recurso a espirometria para confirmar se se trata efetivamente de uma exacerbação da asma ou se esta é motivada por outra causa. (62)

Alguns autores defendem, como alternativa à monitorização por espirometria, a auto-medição diária do PEF, salientando a sua importância nos doentes com asma moderada a severa durante a gravidez. (24,26) Para além dos 2 métodos já referidos, pode ser feita a monitorização da inflamação da via aérea através da contagem de eosinófilos na expetoração ou através da medição da fração de óxido nítrico exalado (FeNO). (26)

O algoritmo FeNO (*Fractional concentration of exhaled nitric oxide*), apesar de não ser frequentemente usado na prática clínica, tem mostrado algum interesse na grávida asmática. É um método quantitativo, não invasivo e simples de avaliar a inflamação da via aérea. (26) Tem sido demonstrado que os valores do FeNO reduzem após tratamento com ICS, pelo que os mesmos podem ser usados como preditores da resposta aos corticosteroides. Valores elevados de FeNO também parecem ser preditores do risco de exacerbações e perda de controlo da asma. (58)

Um estudo de Powell et al verificou que as grávidas que foram monitorizadas usando o algoritmo FENO tiveram um número significativamente menor de exacerbações, bem como um menor número de consultas não programadas por asma e menor uso de CO do que as grávidas asmáticas que tiveram a sua terapêutica ajustada atendendo ao controlo da doença. Observou-se, no grupo FeNO, um aumento significativo do número de mulheres a usar ICS (mas em doses menores que no grupo controlo) e uma diminuição significativa do uso de SABA, apesar do número de dias livres de sintomas não diferir significativamente do grupo controlo. Os recém-nascidos de mães que usaram o algoritmo FeNO também mostraram ter um peso médio à nascença superior e uma redução significativa no número de hospitalizações neonatais. (65) Porém, este biomarcador não tem utilidade para todos os fenótipos de asma.

Por outro lado, um estudo de Nittner-Marszalska et al não encontrou uma correlação significativa entre os valores do FeNO e a gravidade da asma. A correlação existente com os scores do ACT e com o FEV1 era diminuta e pouco significativa. Os valores do FeNO apesar de terem tendência a aumentar quando se perdia o controlo da asma, não diferiam significativamente dos valores encontrados no período estável da doença. Foi, ainda, encontrada, grande variabilidade interindividual, mesmo considerando o grau de controlo da doença. Desde modo, os autores concluíram que a sua utilidade na prática clínica é limitada, face à heterogeneidade clínica e fenotípica da asma. (58)

3.2 – Educação das grávidas asmáticas

Ao longo das consultas de seguimento devem ser dadas algumas informações sobre a asma na gravidez e explicar às grávidas que o mau controlo da asma durante a gravidez, em conjunto com as suas exacerbações, representam um risco superior para o feto do que as possíveis complicações associadas a fármacos. (3,18,20) É essencial ensinar a fazer auto-medicações do PEF e o conveniente registo, a usar os dispositivos terapêuticos corretamente, explicar à grávida como reconhecer uma exacerbação e explicar em que situações se deve deslocar ao serviço de urgência e/ou médico assistente. (5,14,24) Disponibilizar informação escrita relativa a esta situação é importante neste contexto, como por exemplo manuais informativos (Manual educacional do doente – Asma e gravidez) da responsabilidade da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica ou folhetos da Direção Geral da Saúde (Programa Nacional da asma e Programa Nacional de Doenças Respiratórias). Entregar um plano escrito com as medidas a cumprir também parece contribuir para um melhor controlo da asma durante a gravidez. (64)

A falta de evidência que prove a segurança dos fármacos atualmente existentes tem levado à menor adesão terapêutica das mulheres asmáticas durante a gravidez ou ao recurso de doses infra terapêuticas, levando deste modo a uma morbidade que poderia ser evitada. (16,19,26) Para além disso, tem sido evidenciada falta de apoio e orientação pelos profissionais de saúde sobre a forma de gerir a terapêutica durante a gravidez (63), havendo mesmo muitos profissionais a desaconselhar o uso de medicação ou a diminuir as doses dos fármacos. (20)

Assim, apesar da evidência que o tratamento farmacológico da asma é mais seguro do que a asma mal controlada durante a gravidez, sabe-se que pelo menos 1/3 das mulheres descontinua a sua medicação e que, em 1/4 dos casos, os profissionais de saúde aconselharam a

diminuir as doses ou a descontinuar o tratamento por falta de confiança na sua segurança durante a gravidez. (26,63)

Um estudo de Zestra-Van Der Woude et al verificou que de um total de 647 mulheres que estavam cronicamente medicadas para a asma no ano anterior à gravidez (≥ 3 prescrições no ano anterior), 38,2% abandonaram a terapêutica durante a gestação. Este mesmo estudo constatou que entre 1994 e 2003 o número de prescrições para a asma era semelhante antes, durante e após a gravidez. Contudo, de 2004 a 2009, verificou-se diminuição significativa das prescrições no 1º trimestre da gravidez, especialmente das prescrições com combinações de LABA e ICS. Neste estudo não foi possível aferir se a diminuição das prescrições se devia à grávida ou ao médico assistente. (19) Por outro lado, um estudo de Lim et al verificou a maioria dos médicos considerava os ICS, SABA e LABA seguros nos 3 trimestres da gravidez, contudo ¼ descontinuava a medicação ou reduzia as doses das mulheres grávidas asmáticas. Constatou-se, ainda, que no caso de uma mulher com agravamento da asma durante a gravidez, apenas 62,6% dos médicos optaria por aumentar a dose dos fármacos já a ser usados e 5,7% adicionaria outro fármaco. (20) Deste modo, é fundamental que os profissionais de saúde se mantenham atualizados e não hesitem em manter medicação, aumentar as suas doses ou adicionar novos fármacos, se for necessário, para o controlo adequado da asma durante a gravidez. (20)

3.3 – Controlo dos fatores que podem influenciar a asma

Existem inúmeras medidas a tomar para além do tratamento farmacológico, tendo sido descrita, como medida de maior importância, a evicção de fatores que possam desencadear sintomas. (18) Para além disso, parecem contribuir para o controlo da asma as alterações do estilo de vida (como a cessação tabágica, perda de peso e alterações da dieta), exercícios de

respiração e treino dos músculos inspiratórios, intervenção psicológica, tratamento de comorbidades e prevenção de infecções virais. (26)

a) Fatores desencadeantes

Considera-se como um dos fatores mais importantes para o controlo da asma a identificação e evicção de fatores desencadeantes de sintomatologia. (18) Os mais frequentemente envolvidos são os aeroalergénios, poluentes inalados e o fumo do tabaco. (24,26) Caso ainda não tenham sido realizados testes cutâneos, estes devem ser adiados e realizados após o parto pelo risco de reações sistémicas, embora esse risco seja mínimo. Caso seja imperiosa a identificação de alergénios, é possível quantificar durante a gravidez as IgE específicas. (57)

O exercício físico intenso e a exposição a temperaturas extremas também devem ser evitados. (8) Também foram descritos como fatores desencadeantes alguns aditivos de alimentos (como os sulfitos) e certos fármacos (como os AINEs ou β -bloqueantes), pelo que os mesmos devem ser evitados. (26)

b) Cessação tabágica

Relativamente ao tabaco, foi demonstrado que o número de grávidas asmáticas que fumam durante a gravidez é elevado (17-40%) e que o número de mulheres expostas passivamente ao fumo de tabaco durante a gravidez também o é. (12,66,67) As grávidas asmáticas que fumam parecem ter sintomas e exacerbações da asma mais frequentes e com maior gravidade do que as não fumadoras, pelo que têm maior risco de complicações maternas-fetais. (26,68) Uma análise retrospectiva recente demonstrou que enquanto a asma e os hábitos tabágicos durante a gravidez estão independentemente associados a efeitos adversos perinatais (diabetes gestacional, rutura prematura de membranas, cesariana

emergente, SGA e malformações congénitas), os dois fatores combinados levam a um risco significativamente acrescido de PPT e infeção do trato urinário. (65)

Para além das complicações referidas, foi verificado que o risco de desenvolver asma nos primeiros 7 anos de vida mostrou ser 25% superior em filhos de mães que fumavam 1-10 cigarros por dia durante a gravidez e 36% superior se as mães fumassem mais de 10 cigarros por dia. (17) Também se verificou risco acrescido em filhos de mães expostas passivamente ao fumo do tabaco. (68)

Assim sendo, as grávidas asmáticas que fumam devem ser especialmente aconselhadas a reduzir ou cessar os hábitos tabágicos, uma vez que esta redução está associada a menor inflamação da via aérea, melhor função pulmonar e melhor sensibilidade aos ICS. (66) As grávidas que estão expostas passivamente ao fumo do tabaco também devem ser aconselhadas a evitá-lo. (68)

c) **Dieta**

A dieta e a nutrição são consideradas fatores com capacidade potencial de redução dos efeitos prejudiciais da asma. Os antioxidantes da dieta constituem a primeira linha de defesa contra as ROS e parecem ter um papel importante na asma. (27) A **Tabela 4** resume os antioxidantes encontrados na dieta, as suas fontes alimentares e funções na asma.

Presume-se que o aumento dos antioxidantes da dieta durante a gravidez possa levar a uma melhoria clínica da asma e a proteção fetal. Estudos que avaliaram o papel dos antioxidantes da dieta na asma verificaram que havia uma melhoria da função pulmonar, a qual se devia, não à função de um antioxidante isolado, mas sim à função sinérgica de todos eles. (27) Por outro lado, um estudo de McLernon et al verificou que baixos níveis circulantes de antioxidantes da dieta estavam associados a BPN. (45) Contudo, diversos estudos evidenciaram que globalmente o consumo de frutas e vegetais ricas em antioxidantes está

abaixo do recomendado (< 50% da população tem ingestão diária adequada), pelo que se deve incentivar a população em geral e, especialmente, as grávidas asmáticas a aumentarem o consumo destes alimentos. (27) Assim sendo, recomenda-se o aumento do consumo de alimentos que contêm os variados antioxidantes, desaconselhando-se a suplementação de antioxidantes individuais (Vit. A, E, C, etc). No entanto, uma vez que esta associação ainda não está fortemente provada, são necessários mais estudos para demonstrar o efeito benéfico dos antioxidantes da dieta na asma durante a gravidez. (22)

Assim, atualmente, considera-se que não deverão ser preconizadas restrições de alimentos em particular, para além dos que são preconizados na gravidez de mulheres saudáveis.

Antioxidante	Fontes alimentares	Funções relevantes para a asma
Vitamina C	- Laranja, kiwi, uvas, damasco - Batata, pimentão vermelho, ervilhas, brócolos, espinafres	- Acelera o metabolismo da histamina, tem efeito no músculo liso e no AMP cíclico - Bloqueia a ativação mediada pelo TNF- α da transcrição do fator NK- κ B
Vitamina E	- Amêndoa, nozes, óleos vegetais - Carne, ovos	- Converte ROS em formas menos reativas e protege contra lesão oxidativa dos pulmões - Afeta as células T pela inibição da sua expressão do mRNA da IL-4 - Suprime a migração de neutrófilos e inibe a produção de IgE
Carotenoides	- Laranja, tomate, sumos - Cenoura, batata-doce, abóbora, pimentão vermelho, pistácio	- Atividades antioxidantes através da eliminação de ROS - Participam nas vias de sinalização - Diminui inflamação
Flavonoides	- Citrinos, tomate - Cebola - Chá verde, cacau, vinho tinto	- Eliminam o óxido nítrico - Inibem a libertação de histamina, ácido araquidónico e produção de citocinas

Tabela 4 - Antioxidantes da dieta - tabela adaptada de Grieger et al (2013) (22)

d) Exercício

O exercício leve a moderado demonstrou ter benefícios na gravidez de mulheres saudáveis, que não tenham comorbidades ou complicações. No entanto, este benefício em mulheres grávidas asmáticas não está esclarecido. (26) O relaxamento muscular progressivo (PMR) durante 30 minutos, 3 vezes por semana, parece levar a uma melhoria significativa da função pulmonar. (64)

Por outro lado, caso o exercício seja um fator desencadeante, pode ser útil a inalação de salbutamol 10-30 minutos antes do mesmo ser iniciado. (24)

e) Rinossinusite

A rinossinusite deve ser devidamente tratada durante a gravidez, pois pode facilmente desencadear uma exacerbação da asma. (14) Os corticosteroides intranasais atualmente disponíveis são o tratamento de escolha para a rinite alérgica. (24) Caso a grávida esteja bem controlada previamente à gravidez com determinado corticosteroide, deve mantê-lo. Caso inicie corticosteroide intranasal durante a gravidez, muitos autores recomendam o uso de budesonido pela sua segurança demonstrada na forma inalada. (57)

f) Infeções virais

As infecções virais respiratórias são a causa mais comum de exacerbações da asma (17,69), tendo-se verificado, como já antes mencionado, uma suscetibilidade acrescida a infecções virais respiratórias e urinárias. (4,30,55,56,65) Assim sendo, as grávidas asmáticas foram identificadas como um grupo de risco de infecção pelo *vírus influenza*, pelo que a vacina da gripe é recomendada por alguns autores (69), mas carece de consenso científico.

g) Refluxo gastro-esofágico

O refluxo gastro-esofágico (RGE) tem, também, sido associado a um pior controle da asma e maior risco de exacerbações, sendo que o tratamento do mesmo parece levar a uma melhoria dos sintomas da asma. (14,70) A sua influência na gravidez de mulheres asmáticas está pouco estudada. (70)

A gravidez leva ao aumento de progesterona que relaxa o músculo do esfíncter esofágico inferior e contribui para o aparecimento de queixas de RGE o qual aumenta o risco de broncospasmo. (17,70) Torna-se, assim, essencial tratar o RGE para que não seja despoletada uma exacerbação asmática. O tratamento segue os mesmos pressupostos gerais, devendo-se focar primariamente em alterações do estilo de vida. Os fármacos utilizados normalmente no RGE são geralmente seguros durante a gravidez, mas não devem dispensar avaliação dos riscos e benefícios da sua utilização. (17)

h) Intervenção psicológica

Durante a gravidez sugere-se que a grávida contate regularmente com o seu médico assistente, de forma a garantir suporte psicológico adequado e para redução dos níveis de *stress* e ansiedade, particularmente primíparas. Contudo, os efeitos da intervenção psicológica (como a terapia cognitiva, terapia comportamental, terapia de relaxamento, terapia de *biofeedback*, e aconselhamento de apoio) ainda não foram formalmente avaliados na gravidez de mulheres asmáticas. (26)

3.4 - Tratamento farmacológico

O tratamento farmacológico da asma durante a gravidez não é, em geral, distinto do usado na asma da restante população. (5,8) O tratamento farmacológico visa controlar os sintomas e atingir uma função pulmonar ótima com as menores doses possíveis. (26,71) O uso

de fármacos para controlar a asma durante a gravidez já demonstrou ser mais seguro para a mãe e para o feto do que uma gravidez com asma não controlada, tendo-se, ainda, verificado que as mães que abandonam ou diminuem a terapêutica de controlo quando engravidam têm um risco acrescido de exacerbações. (19,26)

Apesar de se incentivar o uso de fármacos no controlo na asma durante a gravidez, o seu uso não deve ser indiscriminado, pelo que se deve equacionar sempre as vantagens e riscos da sua utilização em relação aos riscos da asma mal controlada. (20)

Em geral o tratamento deve seguir as recomendações internacionais do documento GINA (8) e da Norma de Orientação Clínica: Abordagem e Controlo da asma, da DGS/Ordem dos Médicos (25) (atualmente em atualização), e deverá ser ajustado o nível de tratamento sempre que a asma não estiver controlada ou se existir uma agudização (**Figura 1**). Porém, alguns fármacos não têm recomendação na gravidez por motivos de segurança, pelo que níveis de maior gravidade devem sempre ter observação em Especialidade. (25)

Por norma, os doentes não tratados, com sintomatologia diurna ocasional, de curta duração e que ocorre no máximo uma vez por semana, iniciam o tratamento no degrau 1, desde que assintomáticos no restante período de tempo, com função respiratória normal entre os episódios e sem sintomatologia noturna. O degrau 2 está indicado para tratamento inicial de doentes com asma sintomática, mesmo que parcialmente controlada. O degrau 3, por sua vez, é considerado para doentes com asma muito sintomática não controlada. Por último, os degraus 4 e 5 correspondem a tratamento de consulta especializada e são reservados para doentes não controlados com o degrau 3. (25)

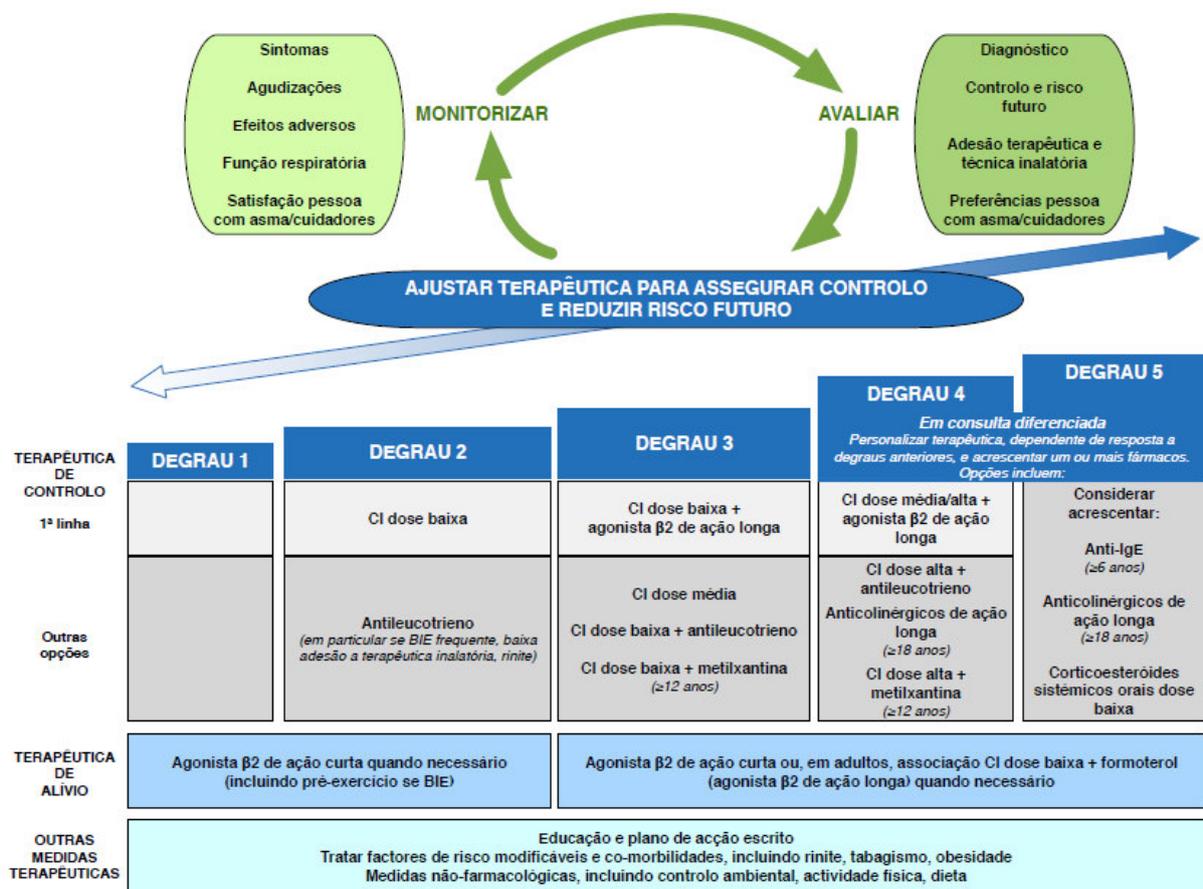


Figura 1 – Abordagem para o controlo e terapêutica por degraus segundo a Norma de orientação clínica da DGS/Ordem dos Médicos: Abordagem e controlo da asma (25) (em fase de discussão pública)

(CI – corticosteroide inalado; BIE – broncospasmo induzido pelo exercício)

Os fármacos usados na asma podem ser divididos em fármacos para alívio sintomático e fármacos de manutenção. (5,26) Os fármacos mais prescritos na gravidez para tratamento da asma são os SABA, ICS ou ICS+LABA (12), mas tem-se verificado que o uso de SABA está a aumentar na gravidez, enquanto que há uma diminuição do uso de ICS e LABA durante a gravidez. (20) Os restantes grupos de fármacos são prescritos na gravidez em menos de 1% dos casos e em situações muito particulares, no âmbito da Especialidade. (12)

3.4.1 Tratamento farmacológico de sintomas agudos e exacerbações

Para o alívio dos sintomas agudos e para tratamento de exacerbações os fármacos mais usados são os β 2-agonistas de curta ação inalados e os corticosteroides orais, estes últimos para debelar pontualmente uma inflamação hiperaguda. (5,57)

Na grávida com asma é importante tratar precocemente e agressivamente as exacerbações, pelo risco de hipoxia materna e fetal (17,44) Deste modo, segundo as recomendações da GINA deve recorrer-se ao uso de SABA, oxigênio e administração precoce de corticosteroides sistêmicos (CS). (8) Alguns autores defendem, também, a utilização de sulfato de magnésio nas exacerbações severas. (23)

As exacerbações devem ser classificadas atendendo à sintomatologia e à função pulmonar. As exacerbações leves a moderadas devem ser tratadas recorrendo a SABA (excepcionalmente brometo de ipratrópio inalado), CS e oxigenoterapia. Se não houver melhoria clínica após 1 a 2 horas a grávida deve ser hospitalizada. Caso o tratamento tenha eficácia significativa a grávida deve ter alta com indicação para continuar CO ou para iniciar ou aumentar a dose de ICS. Por outro lado, as exacerbações severas devem ter uma abordagem agressiva com corticoterapia sistémica e oxigenoterapia, sendo a hospitalização obrigatória. (23)

Durante uma exacerbação aguda as saturações maternas de O_2 devem rondar os 95-98%. (23) Caso haja taquipneia e aumento dos níveis de $PaCO_2$ (em relação aos níveis normais da gravidez), deve suspeitar-se de falência respiratória eminente e considerar o uso de ventilação não invasiva e/ou intubação. (14) É importante que os profissionais de saúde estejam cientes de que pode haver sofrimento fetal, mesmo quando não há evidência de hipotensão ou hipoxia materna, pelo que é fundamental monitorizar continuamente o estado fetal durante o tratamento de uma exacerbação da asma. (17)

Exacerbações durante o parto são raras, mas pode surgir broncoconstrição induzida pela hiperventilação, devendo esta ser tratada com SABA nebulizado sempre em paralelo à administração de oxigênio para minimizar um efeito shunt. Caso se tenham usado doses elevadas de SABA nas 48h prévias ao nascimento, deve monitorizar-se a glicémia do recém-nascido nas primeiras 24h, pois foram descritos casos de hipoglicémia neonatal nestes casos. (8)

Apesar da indicação global para o tratamento rápido e agressivo das exacerbações da asma na grávida usando o mesmo esquema de tratamento que as mulheres asmáticas não grávidas, verificou-se que uso de CO é 20% menor do que em não grávidas no contexto da urgência. (61,72) Deste modo, é essencial reforçar o uso de CS numa exacerbação da asma durante a gravidez, uma vez que os benefícios do seu uso é superior aos riscos.

3.4.2 Tratamento farmacológico de controlo

O tratamento de controlo da asma tem como principal objetivo prevenir os sintomas e exacerbações da asma, possibilitando a atividade física normal e o menor uso de SABA possível. Deve ser continuado durante a gravidez e ter como finalidade o controlo ótimo da doença durante a mesma. (23)

Os fármacos usados mais frequentemente no tratamento de manutenção são os ICS e os LABA. (26) Outros fármacos de manutenção menos frequentemente usados na gravidez são os LTRA, os estabilizadores de mastócitos, a teofilina e o omalizumab, este último usado *off-label* apesar da aparente segurança. (5,26,57,73–75) Menos frequentemente os CO podem ser usados na terapia de manutenção de asma grave persistente. (5)

3.4.3 Fármacos disponíveis atualmente para o tratamento da asma

Os fármacos atualmente existentes para tratar a asma têm segurança fracamente demonstrada na gravidez ou têm alguns efeitos adversos descritos. Excetua-se desta situação os SABA e os ICS de baixas a médias doses que são globalmente considerados seguros na gravidez. A Tabela 5 resume a segurança e recomendações dos fármacos usados para controlo da doença, segundo a U.S.FDA. (76)

Fármaco	Segurança na gravidez (U.S.FDA)	Efeitos adversos perinatais possíveis	Recomendações
Corticosteroides inalados (ICS)			- Fármaco de eleição para controlo da asma
- <u>Budesonido</u>	B	- Elevado número de estudos tranquilizadores - Risco de malformações com o uso de doses altas, mas o mesmo pode ser influenciado pela gravidade da asma. - Maioria dos estudos sobre o budesonido	- ICS preferido por existirem mais estudos em humanos
- <u>Beclometasona</u>	C		
- <u>Fluticasona</u>	C		
β2- agonista de longa ação (LABA)			- Fármaco preferido para adicionar aos ICS de baixas a médias doses
- <u>Salmeterol</u>	C	- Poucos estudos tranquilizadores em humanos	
- <u>Formoterol</u>	C		
Antagonistas dos recetores de leucotrienos (LTRA)			- Alternativa para a asma ligeira ou em adição aos ICS, especialmente se boa resposta antes da gravidez
- <u>Montelukast</u>	B	- Alguns estudos com resultados tranquilizadores	
- <u>Zafirlukast</u>	B		
Corticosteroides sistémicos	C	- Associados a fendas orofaciais, BPN, PPT e pré-eclâmpsia - Alguns efeitos podem ser confundidos pela gravidade da asma	- Usados na asma grave e nas exacerbações
Teofilina	C	- Sem aumento das malformações congénitas - Toxicidade problemática	- Alternativa para a asma ligeira ou em adição aos ICS
Omalizumab	B	- Aumento do risco de BPN e PPT, mas os efeitos podem ser confundidos pela gravidade da asma	- Usado na asma grave resistente a outros fármacos

Tabela 5- Segurança e recomendações dos fármacos usados para controlo da asma (Adaptado de Namazy, JA, Schatz M. *The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(1):1–7 e de Schatz M, Dombrowski MP. *Asthma in pregnancy. N Engl J Med.* 2009;360(18):1862–9) (U.S.FDA: United States Food and Drug Administration; BPN: baixo peso à nascença; PPT: parto pré-termo)

a) β 2-agonistas de curta ação inalados (SABA)

Os SABA são os fármacos atualmente preferidos para o alívio rápido dos sintomas ou para o tratamento de exacerbações (57), sendo o salbutamol o fármaco de eleição e que é globalmente considerado seguro durante a gravidez. (5,13) Este grupo de fármacos está disponível sob a forma de inaladores pressurizados ou sob a forma de nebulizadores. (17)

Um estudo de Schatz et al avaliou 2123 grávidas asmáticas, das quais 1828 usavam SABA/LABA, e concluiu não haver associação com efeitos adversos perinatais, tais como BPN, SGA e PPT. (77) Bakhireva et al concluíram que o seu uso também não está associado a alterações do peso, comprimento e perímetro craniano, nem leva a um aumento de SGA. (78) Por outro lado, um estudo de Eltonsy et al, que avaliou 13117 grávidas, concluiu que não havia associação entre o uso de SABA no 1º trimestre da gravidez e malformações congénitas ou malformações congénitas *major*, mesmo em mulheres que usavam mais de 10 doses de SABA por semana. (79)

Apesar da sua segurança amplamente descrita, alguns estudos de Lin et al (80–82) e de Munsie et al (83) admitem que uso broncodilatadores (dos quais o salbutamol é um dos mais usados) podem ter um risco acrescido de malformações congénitas, como gastrosquise, atresia esofágica, onfalocelo, defeitos cardíacos, fenda do palato e lábio leporino. Uma vez que as exacerbações no 1º trimestre já foram associadas ao surgimento de malformações congénitas, os autores defendem que este risco superior pode dever-se, não à utilização de SABA, mas sim à hipoxia fetal que surge nas exacerbações que exigem o seu uso ou mesmo ao controlo inadequado da doença, parâmetro o qual não foi avaliado nestes estudos. (81–84)

b) Corticosteroides Inalados (ICS)

Os ICS são atualmente o tratamento de eleição para o controlo da asma e são rotineiramente prescritos a doentes asmáticas grávidas. (17,85).

Os corticosteroides inalados são globalmente considerados seguros, pois não mostraram estar associados a efeitos fetais adversos, como BPN e malformações congénitas, quando usados em doses baixas a médias (<1000 µg). (5,71)

Um estudo de Schatz et al verificou que os ICS não estavam, igualmente, associados a aumento de risco de PPT, BPN, SGA e malformações congénitas *major*. (77) Um estudo de Bakhireva et al concluiu, de igual modo, que não existiam diferenças significativas entre a prevalência de SGA ou de BPN, em relação com os recém-nascidos de mães saudáveis ou recém-nascidos de mães com uso exclusivo de SABA. (78) Um estudo de Hodyl et al verificou, ainda, que o uso de ICS não afeta as vias reguladas por glucocorticoides e por isso tem baixa probabilidade de ter efeitos adversos no desenvolvimento e crescimento fetal. (86) Para além disso, um estudo de Breton et al, que avaliou 13004 mulheres asmáticas que usaram ICS durante a gravidez, não encontrou aumento significativo de mortalidade perinatal associada ao uso deste grupo de fármacos. (87) Um estudo de Skuladottir et al concluiu, ainda, que não havia associação do uso de corticosteroides (qualquer via de administração) com o aumento de risco de fenda do palato e lábio leporino. (88) Contudo, um estudo de Lin et al observou uma possível associação entre o uso de anti-inflamatórios (o mais comum era a fluticasona) e o risco de atresia anorectal. (82)

Porém, a segurança dos ICS parece variar consoante as doses usadas. Um estudo de Blais et al, que analisou 4546 grávidas asmáticas que usaram ICS no 1º trimestre da gravidez, verificou que o uso de altas doses de ICS (>1000 µg) no 1º trimestre da gravidez está associado a um aumento significativo de malformações congénitas, tendo-se observado malformações em 63% dos casos. Os ICS usados em altas doses foram a fluticasona (38%), beclometasona (33%) e budesonido (13%). Contudo, apesar dos resultados encontrados, os autores afirmam que a gravidade da asma pode ser um fator confundidor. (71) Um estudo de Cossette et al e outro de Breton et al também evidenciaram uma provável tendência, ainda que

não significativa, para aumento da prevalência de BPN, PPT e SGA com o aumento da dose usada. (87,89) Deste modo, são necessários mais estudos para se verificar se o uso de altas doses de ICS está associado a aumento de complicações materno-fetais. Assim, atendendo à informação existente atualmente os benefícios do uso de altas doses de ICS para garantir o controle da asma ultrapassam os potenciais riscos materno-fetais do seu uso. (89)

O budesonido está atualmente disponível na forma de inalador de pó seco ou nebulizador (17) e é usualmente o fármaco de eleição na grávida. Contudo esta escolha deve-se ao fato de ser o fármaco mais estudado deste grupo, não havendo estudos que evidenciem menor segurança dos restantes. (5) Um estudo de Cossette et al, que comparou 3190 grávidas medicadas com fluticasona com 608 grávidas medicadas com budesonido, não verificou diferenças significativas no que respeita à prevalência das seguintes complicações: BPN, SGA e PPT. (85) Um resultado semelhante tinha sido encontrado num estudo de Namazy et al, que comparou a prevalência de BPN ou SGA entre grupos de grávidas medicadas com beclometasona, budesonido e fluticasona. (90) Assim sendo, caso uma grávida esteja devidamente controlada com um corticosteroide inalado que não o budesonido, deve continuá-lo, especialmente se a sua alteração para budesonido puser em causa o controlo da doença. (5,18,57) Apesar disso, alguns autores recomendam que um ICS que não o budesonido seja substituído por este último em mulheres que estão a planear engravidar, uma vez que há mais evidência sobre a sua segurança. (20) Outros defendem a substituição de outro ICS para budesonido assim que a gravidez é confirmada. (17)

c) β 2-agonistas de longa ação (LABA)

São fármacos usados como terapêutica de manutenção na asma moderada a grave e são a terapêutica de escolha quando os ICS em dose moderada se mostram insuficientes no

controlo da asma. (85) Apesar de já diversos estudos demonstrarem um perfil de segurança favorável na gravidez, mais estudos são necessários para estabelecer a sua segurança. (13)

A utilização de LABA isolados não é recomendada em geral, devendo os mesmos ser usados em combinação com ICS. (5,17) O seu uso tem estado a aumentar na asma em geral e na asma durante a gravidez, apesar de se verificar uma descontinuação significativa do seu uso no 1º trimestre de gravidez em mulheres medicadas previamente à gravidez com um fármaco deste grupo. (19,89)

Um estudo de Cossette et al, que avaliou 650 mulheres grávidas que usaram LABA em associação com ICS, também verificou que não havia aumento da prevalência de BPN, SGA e PPT. (89)

Relativamente às malformações congénitas, um estudo de Eltonsy et al que avaliou 13117 gravidezes, verificou que o uso de LABA estava associado a um aumento, ainda que não significativo, da prevalência de malformações congénitas e malformações congénitas *major*. As malformações congénitas *major* com maior prevalência foram as cardíacas (16,3%), músculo-esqueléticas (16,3%) e dos membros (9,7%). Contudo, esta associação não pode ser totalmente atribuída aos LABA porque há uma possível associação com a gravidade da asma. (79) Por outro lado, estudos em animais revelaram teratogenicidade e outros efeitos tóxicos no desenvolvimento fetal. (44)

Atualmente as combinações mais usadas, sob a forma de inaladores, são o budesonido/formoterol e fluticasona/salmeterol. (17) Durante a gravidez a combinação preferida é budesonido/formoterol, devido ao perfil de segurança do budesonido, mas deve apenas ser utilizada quando a monoterapia com budesonido em dose média não se mostrou eficaz no controlo sintomático da asma. (5,18) O estudo de Cossette et al, que comparou 385 grávidas medicadas com salmeterol e 162 medicadas com formoterol, concluiu que não existiam diferenças significativas entre o salmeterol e o formeterol no que diz respeito à

prevalência de BPN, PPT e SGA, não se podendo, então, afirmar que estes dois fármacos têm perfis de segurança distintos.

Contudo, não existem estudos suficientes que permitam afirmar a segurança destes fármacos na gravidez, mas devido às suas semelhanças farmacológicas e toxicológicas com os SABA é de esperar que haja um perfil de segurança semelhante. (5,57)

d) Corticosteroides sistémicos (CS)

O uso de corticosteroides sistémicos, particularmente prednisona ou metilprednisolona, é recomendado apenas para o tratamento de exacerbações da asma (17) ou como última linha nos casos de asma grave de difícil controlo (5,13). Podem também ser prescritos após uma exacerbação da asma durante a gravidez, como terapia de controlo. (57)

O uso de corticosteroides orais (CO) tem sido associado a um aumento da incidência de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, PPT, BPN e malformações congénitas. (18,26,91) Um estudo de Schatz et al e um de Bakhireva et al verificaram que o uso de CO está associado a um aumento estatisticamente significativo de BPN e PPT, mesmo ajustado a diversas variáveis. (77,78) Uma meta-análise mais recente de Namazy et al verificou também que o uso de CO tinha uma associação significativa a BPN (RR: 1,41) e PPT (RR: 1,51). (92)

Para além disso, alguns estudos descreveram que o uso de CO no 1º trimestre da gravidez estava associado a fenda do palato e lábio leporino. (5,17) Porém, um estudo de Hviid et al, que estudou 2195 mulheres que usaram CO no 1º trimestre, não verificou associação significativa entre o uso e corticosteroides no 1º trimestre e fendas orofaciais. (93) Resultados semelhantes foram encontrados num estudo de Skuladottir et al, que verificou que o uso de CS não estava significativamente associado a fenda do palato e a lábio leporino. (88)

Por outro lado, os CO usados durante um longo período da gravidez parecem agravar uma diabetes pré-existente ou originar diabetes gestacional. (17) Um estudo de Martel et al

mostrou, ainda, que o uso de CO estava significativamente associado a hipertensão gestacional e que havia uma tendência para pré-eclâmpsia. (94)

Contudo, apesar da possível associação a aumento de complicações fetais, o seu uso é globalmente recomendado sempre que necessário para tratar exacerbações ou controlar asma grave persistente, pois os potenciais riscos de uma exacerbação ou asma não controlada mostraram ser superiores aos riscos descritos sobre utilização destes fármacos. (18,77) No entanto, um estudo de Cossette et al verificou que numa exacerbação de asma havia um atraso na prescrição de CS de cerca de 5,8 dias em relação ao 1º dia de exacerbação, enquanto que nas mulheres não grávidas esta prescrição era feita no 1º dia em 100% dos casos. (61) Neste estudo também se apurou que no serviço de urgência havia um uso de CS 20% menor em grávidas asmáticas do que em asmáticas não grávidas durante uma exacerbação, tal como já se tinha verificado no estudo de McCallister et al. (61,72) Deste modo, é necessário incentivar os profissionais de saúde a usarem CS sempre que necessário. (72)

e) Antagonista dos recetores de Leucotrienos (LTRA)

Os fármacos montelukast e zafirlukast são LTRA seletivos existentes sob a forma de comprimidos (17) e são usados como alternativa aos ICS para o tratamento de manutenção da asma persistente (5). Os LTRA podem ser prescritos em conjunto com os ICS ou isoladamente para o tratamento de controlo de asma leve persistente. (23,75) O número de estudos que avaliam o perfil de segurança destes fármacos é reduzido e com amostras relativamente pequenas, sendo que, atualmente, os fármacos montelukast e zafirlukast são classificados seguros na gravidez pela U.S. FDA (*United States Food and Drug Administration*) (17)

Um estudo de Bakhireva et al, que analisou 96 grávidas que usaram LTRA durante a gravidez, concluiu que não havia aumento significativo da prevalência de abortamento

espontâneo, de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, PPT e SGA quando o LTRA foi usado no 1º trimestre da gravidez. Por outro lado, foi verificado que as malformações congénitas *major* tinham uma prevalência significativamente superior à de mulheres grávidas saudáveis, mas que esta não era superior à de mulheres asmáticas. (95)

Um estudo de Sarkar et al que analisou 180 mulheres que usaram montelukast durante a gravidez não encontrou aumento significativo de risco de malformações congénitas *major*. Contudo, verificou que as prevalências de BPN e PPT eram significativamente superiores às do grupo de grávidas saudáveis, mas semelhante ao grupo das asmáticas, pelo que se atribuiu o aumento da prevalência destas complicações à gravidade da asma materna e não ao uso do fármaco. Por outro lado, foi observado que no grupo de mulheres medicadas com montelukast, havia um aumento significativo do sofrimento fetal à nascença e que o mesmo ocorreu em 25% dos casos. (96)

Assim sendo, o uso de LTRA é atualmente considerado como 2ª linha para o tratamento de controlo da asma durante a gravidez. (57)

f) Ipratrópio

O ipratrópio inalado é um fármaco anticolinérgico que produz broncodilatação e como tal é utilizado nas exacerbações da asma quando o salbutamol não se mostra eficaz em reverter isoladamente os sintomas. Contudo, é usualmente reservado para casos de exacerbações agudas severas. É considerado pela U.S. FDA como um fármaco seguro na gravidez, uma vez que os estudos animais não revelaram teratogenicidade. (17,44).

No entanto, ainda não existem estudos adequados para avaliar a segurança do ipratrópio nas grávidas asmáticas, pelo que o seu uso deve ser muito criterioso. (17)

g) Metilxantinas

A teofilina oral ou a aminofilina são usadas como alternativas no tratamento da asma persistente, apesar do seu uso hoje ser menos comum pela disponibilidade de fármacos mais eficazes e seguros. (5) Não é rotineiramente prescrita na gravidez, uma vez que tem uma janela terapêutica estreita. (44)

Os doentes que recorrem ao uso da teofilina devem ter os seus níveis sanguíneos regularmente monitorizados (5,17), sendo importante referir que as concentrações totais de teofilina durante a gravidez são menores, pelo que os níveis plasmáticos desejados são 8-12µg/mL em vez de 10-15µg/mL. Para além disso, a *clearance* da teofilina diminui durante o 3º trimestre, pelo que a sua dose de manutenção deve ser diminuída. (17)

Um estudo de Schatz et al, que avaliou 273 grávidas asmáticas que usavam teofilina, concluiu não haver aumento do risco BPN, SGA ou malformações congénitas *major*. (77) Por outro lado, o uso de teofilina foi associado a um risco aumentado de pré-eclâmpsia e PPT. (23)

Por outro lado, o uso de teofilina intravenosa associada a metilprednisolona para tratar exacerbações da asma não mostrou levar a um maior número PPT, nados-mortos ou maior incidência de morte neonatal. (26) Porém, não foram descritas vantagens na adição de teofilina intravenosa ao tratamento habitual da exacerbação com SABA e CS, pelo que o seu uso não é recomendado nas exacerbações. (17)

h) Omalizumab

O Omalizumab é um anticorpo monoclonal anti-IgE usado como terapia de manutenção em casos de asma grave persistente (57), apesar do uso de ICS e LABA. (73) É usado por via subcutânea e administrada mensalmente ou a cada 2 ou 3 semanas. (17) É atualmente um fármaco de uso *off-label*. (74) Diversos autores defendem que se a terapia for

iniciada antes da gravidez, a mesma pode ser continuada durante a gestação com acompanhamento rigoroso. (23) Contudo, devido ao elevado risco de anafilaxia associado (17), o início da sua administração não é recomendada durante a gravidez até serem efetuados mais estudos. (23)

O número de estudos sobre a segurança deste fármaco na gravidez é muito limitado, mas verificou-se em estudos pré-clínicos com macacos *cynomolgus* que o omalizumab não mostrava estar associado a toxicidade materna, toxicidade embrionária ou teratogenicidade, quando administrado durante a organogénese, sendo considerado seguro na gravidez pela U.S. FDA. (57,73)

Um estudo prospetivo observacional, EXPECT, analisou 169 gravidezes de mulheres com asma moderada a grave medicadas com omalizumab. Neste estudo não se verificou aumento da prevalência de abortamento espontâneo, SGA, BPN, morte fetal, malformações congénitas e malformações congénitas *major*, tendo-se observado apenas um aumento da prevalência de PPT. (73) Contudo, esta mostrou semelhante à prevalência de PPT nas grávidas asmáticas em geral, nas quais já se provou haver um aumento em 40% do risco de PPT. (22) Relativamente às malformações congénitas *major*, dado que são condições raras, não se podem tirar conclusões devido ao pequeno número da amostra. (73)

Deste modo, atualmente não existe associação do omalizumab ao aumento do risco das complicações materno-fetais acima mencionadas em relação à população em geral ou à população asmática, sendo necessários mais estudos e com amostras de maiores dimensões para se avaliar a segurança do omalizumab durante a gravidez. (22)

i) Estabilizadores de mastócitos

Os estabilizadores de mastócitos são fármacos com atividade anti-inflamatória com eficácia muito inferior aos ICS, pelo que são uma alternativa com pouca utilidade para o tratamento de asma ligeira persistente. (91) Não são comercializados em Portugal.

Existem pouco estudos sobre a segurança na gravidez, mas um estudo de Schatz et al avaliou 60 grávidas asmáticas que usavam nedocromil ou cromoglicato de sódio e concluiu não haver aumento do risco BPN. (77) Contudo este estudo apresenta uma amostra pouco representativa, sendo necessários mais estudos para provar a sua segurança na gravidez. (44)

j) Sulfato de Magnésio

Um estudo de Badawy et al, que incluiu 60 mulheres asmáticas grávidas, concluiu que o tratamento de exacerbações agudas da asma com sulfato de magnésio 500mg, associado ao tratamento habitual, levou a uma redução significativa da frequência de exacerbações até ao parto comparativamente ao grupo controlo (frequência de exacerbações: 0,4 no grupo tratado com sulfato de magnésio; 3,2 no grupo controlo). Verificou-se, ainda, que no grupo medicado com sulfato de magnésio injetável, houve uma melhoria global do estudo funcional respiratório, com um aumento do FEV1 em 23,63% em relação ao grupo controlo. No entanto, não foram estudados efeitos fetais ou neonatais. (97) Está descrito que os recém-nascidos podem apresentar sinais de toxicidade por magnésio, com possível depressão respiratória ou neuromuscular. (44)

Pela pequena dimensão da amostra e pela falta de estudos sobre a sua segurança a utilização de sulfato de magnésio não é atualmente recomendada.

k) Imunoterapia específica

A imunoterapia específica é condicionada pelo estudo alergológico e deve ser prescrita e monitorizada em consulta de Especialidade. (25)

A imunoterapia não deve ser iniciada durante a gravidez, uma vez que existe um potencial risco de efeitos adversos e o tratamento dos mesmos pode levar a abortamento, PPT ou hipoxia fetal. Por outro lado, se a imunoterapia específica tiver sido iniciada antes da gravidez, a mesma pode ser continuada durante a mesma, desde que já não se encontre na fase de aumento de dose. Neste último caso, a terapia deve ser interrompida. (35)

Estudos retrospectivos não evidenciaram aumento do risco de PPT, malformações congénitas ou outras complicações nas gravidezes de mulheres submetidas a imunoterapia específica e observou-se mesmo que previne o risco alérgico no recém-nascido. (35)

4 - Complicações materno-fetais

A asma durante a gravidez representa um fator de risco para complicações materno-fetais, nas quais se pode incluir exacerbação da asma (com maior uso de CS e de hospitalizações devido a asma), pré-eclampsia, hipertensão gestacional, diabetes gestacional, abortamento, PPT, BPN, SGA, malformações congénitas e morte perinatal e neonatal, entre outras. (22,98)

Os mecanismos postulados para explicar o aumento das complicações perinatais na gravidez de asmáticas incluem hipoxia e outras consequências das exacerbações e do mau controlo da asma durante a gravidez, os fármacos usados para tratar a asma e fatores patogénicos ou demográficos, como a raça, tabagismo e obesidade, por exemplo. (18)

A asma por si só representa um fator de risco para complicações materno-fetais, sendo muitas vezes difícil distinguir se o agente causal de determinada complicação é a asma propriamente dita, a medicação usada para o tratamento da mesma ou a conjugação destes 2 fatores. (13) A função pulmonar debilitada durante a gravidez tem sido associada a efeitos perinatais adversos, incluindo hipertensão gestacional, PPT, BPN e SGA. (26,78,99)

Foi estimado que as mulheres asmáticas têm durante a gravidez um risco acrescido em 15-20% de mortalidade perinatal, pré-eclâmpsia, PPT e BPN, em relação a com mulheres não asmáticas. Mulheres com asma mais grave mostraram ter um risco destas complicações aumentado em 30 a 100%. (17) Apesar das complicações descritas, foi demonstrado que a asma materna bem controlada durante a gravidez não acarreta risco superior de complicações materno-fetais em relação a mulheres saudáveis. (20)

As complicações possíveis parecem variar consoante o período em que ocorrem as exacerbações da asma durante a gestação. Exacerbações precoces vão ter impacto no desenvolvimento da placenta, no crescimento fetal e no risco de abortamento espontâneo. Por

outro lado, exacerbações durante a gravidez mais avançada vão influenciar o risco de PPT.
(63)

Algumas das complicações mais descritas são as seguintes:

4.1 - Exacerbações da asma

As exacerbações da asma são comuns na gravidez e surgem mais frequentemente no final do 2º trimestre e início do 3º, sendo raras no final da gravidez e parto. (44,100,101) A frequência das exacerbações varia consoante a gravidade da asma. A proporção de mulheres com exacerbações durante a gravidez na asma ligeira é de 12,6%, na moderada de 25,7% e na grave de 51,9%. (102) As mulheres com este último patamar parecem ter, então, exacerbações mais frequentes. (44) As exacerbações que necessitam de hospitalização parecem surgir em cerca de 6% das mulheres asmáticas grávidas. (101)

As infeções virais parecem ser o fator de risco mais importante para as exacerbações durante a gravidez. (17,69) A exposição ao tabaco e a obesidade também foram descritas como fatores de risco para exacerbações, assim como os fatores desencadeantes abordados anteriormente. (18) Há, ainda, estudos que indicam que os fetos do sexo feminino estão associados a exacerbações mais frequentes e pior controlo da doença durante a gravidez. (5,11)

Para além disso, as exacerbações mostraram ser mais comuns em doentes com uso diário de ICS de baixa dose, altas doses de SABA por semana e mais de 2 exacerbações da asma no ano anterior, dados que revelam um controlo subótimo da asma. (61)

Numa exacerbação aguda da asma vai ocorrer diminuição do oxigénio materno, devido a hiperventilação materna e possível hipocapnia. Isto vai levar ao comprometimento da oxigenação fetal, que culmina em hipoxia fetal e pode afetar o seu crescimento,

especialmente se as exacerbações forem severas e ocorrerem no 1º trimestre. (101) Assim sendo, é fundamental monitorizar o bem estar-fetal durante todas as exacerbações. (17)

As exacerbações durante a gravidez mostraram estar associadas a um risco aumentado de BPN (RR: 3,02) e de PPT (RR: 1,54) num estudo de Namazy et al. (92) Um estudo de Blais et al analisou a relação entre as exacerbações da asma no 1º trimestre e as malformações congénitas. A população estudada foi dividida em mulheres com exacerbações graves (implicam hospitalização), mulheres com exacerbações moderadas (necessidade de ida ao serviço de urgência) e mulheres sem exacerbações durante a gravidez. As prevalências de malformações congénitas foram 19,1%, 11,7% e 12%, respetivamente, e de malformações congénitas *major* foram 11,8%, 7,6% e 6,8%, respetivamente. Concluiu-se que as exacerbações severas no 1º trimestre da gravidez estavam associadas a um aumento significativo de malformações congénitas e a um aumento não significativo de malformações *major*. As exacerbações moderadas não mostraram um aumento significativo de malformações congénitas. (101)

Uma exacerbação da asma durante a gravidez tratada rapidamente e de forma eficaz parece não ter efeitos adversos significativos na gravidez, parto e saúde infantil. (20) Para além disso, é fundamental garantir um controlo adequado da asma, pois este mostrou ser altamente eficaz em reduzir o risco de exacerbações da asma durante a gravidez e portanto diminuir as complicações materno-fetais associadas a estas. (101,103)

4.2 - Infecção respiratória viral materna

Como já referido anteriormente, a imunossupressão fisiológica própria da gravidez de mulheres asmáticas aumenta o risco de infeções virais da via aérea superior (4,30,55,56,65), as quais são uma das mais frequentes causas de exacerbações da asma. (17,69)

A sinusite, que é um fator de risco para o agravamento da asma, mostrou ser 6 vezes mais comum nas mulheres grávidas em comparação com as não grávidas. Por outro lado, a pneumonia mostrou ser 5 vezes superior nas mulheres asmáticas em relação às mulheres não asmáticas durante a gravidez. (18)

Apesar de não ser possível impedir estas infecções, devem ser tomadas as precauções necessárias para diminuir a sua transmissão, como por exemplo a administração da vacina da gripe, apesar de não existir consenso e não se indicar nas formas de menor gravidade. (17,69)

4.3 - Pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional

As grávidas asmáticas parecem ter um risco superior de pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional. As alterações imunológicas da asma durante a gravidez, como a diminuição dos níveis de células Treg e o aumento dos níveis de *Hsp70*, parecem estar envolvidas neste aumento de risco, uma vez que conferem imunotolerância alterada neste grupo. (11,38,52,53). Uma meta-análise de Murphy et al também concluiu que a asma materna estava associada a um aumento significativo do risco de pré-eclâmpsia (RR:1,54) (22), tendo Martel et al verificado que este risco era mais marcado nos casos de asma com baixo controlo da doença. (94) Em concordância com estes resultados, diversos estudos descreveram que uma função pulmonar comprometida ($FEV1 < 80\%$) está igualmente associada a aumento de risco de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. (26,78,99)

Por outro lado, os fármacos usados na gravidez também parecem poder estar envolvidos no aumento deste risco. Foi verificada uma possível associação entre o uso de CO (18,26,91,94) e de teofilina (23) e o risco de pré-eclâmpsia.

4.4 - Abortamento espontâneo

O risco de abortamento espontâneo ter mostrado ser superior em mulheres asmáticas, salientando-se o risco aumentado das mulheres com asma não controlada e com maior número de exacerbações, especialmente se precoces. (14,44,63)

Um estudo retrospectivo de Blaise et al que analisou 49438 grávidas, entre as quais 15107 asmáticas, verificou que o grupo de mulheres grávidas asmáticas tinha um risco acrescido de abortamento espontâneo, sendo que este as grávidas asmáticas com doença não controlada apresentavam um risco superior em 26%. (104) Um resultado semelhante foi encontrado num estudo de Tata et al, em que se verificou que as mulheres asmáticas tinham um risco acrescido, e que este era maior se a asma fosse grave ou se tivessem ocorrido exacerbações. (105)

Um mecanismo proposto para o maior número de abortamentos espontâneos nas mulheres asmáticas, é a hipoxia que se verifica, especialmente durante as exacerbações da asma, o que apoia a hipótese de que as mulheres com asma mais fracamente controlada tenham um maior risco de abortamento espontâneo. (104)

As alterações imunológicas também podem ter um papel nesta complicação em mulheres asmáticas, tendo-se verificado uma possível associação dos mesmos com a diminuição das células Treg, conferindo uma menor imunotolerância ao feto, (11) e com o aumento dos níveis de células NK uterinas (14).

4.5 - Alterações do crescimento fetal

Tem sido descrito por múltiplos autores, que as grávidas asmáticas apresentam maior prevalência de recém-nascidos com baixo peso à nascença (BPN) e de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (SGA) em relação às grávidas saudáveis. (2,16,22,65,89)

Um estudo de Cossette et al verificou que a prevalência de BPN e de SGA era de 7,7% e 13,5%, respectivamente, no grupo de mulheres asmáticas, enquanto que na população geral da mesma área geográfica as prevalências eram 7,6% e 10%, respectivamente. (89) Uma meta-análise de Murphy et al também verificou havia um aumento significativo de BPN e de SGA, com riscos relativos de 1,46 e 1,22, respectivamente, comparando grávidas asmáticas e não asmáticas. (22)

As alterações fisiopatológicas que ocorrem na gravidez de mulheres asmáticas parecem ter um papel importante nas alterações do crescimento fetal. Destaca-se a associação do baixo número de células Treg e o menor peso à nascença, uma vez que na gravidez de mulheres saudáveis existe uma correlação positiva entre o número de células Treg e o peso à nascença. (11,31) Para além disso, os elevados níveis de *Hsp70* também parecem estar associados a BPN. (40,41)

Por outro lado, a função pulmonar alterada durante a gravidez ($FEV1 < 80\%$) tem sido associada a maior prevalência de BPN e de SGA. (26,78,99) A asma moderada a grave tem também mostrado estar associada a um risco aumentado de SGA (RR: 1,24) e BPN (RR: 1,15), assim como as exacerbações da asma têm mostrado estar aumentadas um risco acrescido de BPN (RR: 3,02). (92)

Por outro lado, doses elevadas de ICS parecem estar associadas a um risco acrescido de BPN e de SGA. (87,89) Também tem sido descrito um aumento de risco de BPN com o uso de CO (18,26,77,78,91,92) e de montelukast (96), apesar de não se ter conseguido eliminar o efeito da asma neste incremento de risco.

Por último, também parece haver uma associação entre os fetos do sexo feminino e BPN. (5,11)

4.6 - Parto pré-termo

Relativamente ao parto pré-termo (PPT), verificou-se que as alterações imunológicas da asma durante a gravidez, nomeadamente o aumento dos níveis de *Hsp70*, estão fortemente associadas ao risco de PPT. (38,52,53) Para além disso, uma função pulmonar debilitada ($FEV1 < 80\%$) (26,78,99) ou a presença de exacerbações durante a gravidez também parecem estar associadas com o aumento de risco de PPT (63,92).

Duas meta-análises, uma de Murphy et al e uma de Namazy et al, concluíram que havia um aumento de risco de 40% de PPT nas mulheres asmáticas em geral e que este risco era menor em doentes devidamente controladas (RR: 1,07) e maior em mulheres sem controlo adequado da doença (RR: 1,50), sendo esta diferença estatisticamente significativa. (22,92)

Por outro lado, as duas meta-análises referidas verificaram que o risco de PPT era superior nas mulheres que tinham tido alguma exacerbação da asma durante a gravidez (RR:1,54) ou que tinham sido medicadas com CO (RR: 1,51). (22,92) De igual modo, outros estudos encontraram uma possível associação entre o uso de CO e o risco de PPT, sendo, no entanto, muitas vezes difícil distinguir entre a causalidade dos CO e da exacerbação propriamente dita. (18,26,77,78,91) Para além do uso de CO, outros fármacos têm sido implicados no aumento de risco de PPT, como o uso de altas doses de ICS (87,89), da teofilina (23), do montelukast (96) e do omalizumab (73), sendo necessários mais estudos para confirmar estas associações. Por último, um estudo de Hodyl et al verificou que o tabaco e a asma tinham um efeito sinérgico, aumentando significativamente o risco de PPT. (65)

4.7 - Malformações congénitas

Uma meta-análise de Murphy et al verificou que havia um aumento significativo do risco de malformações congénitas no grupo de mulheres grávidas asmáticas e que este aumento só existia em mulheres sem controlo da doença. Esta meta-análise concluiu, ainda,

que o uso de broncodilatadores, uso de ICS e as exacerbações durante a gravidez não aumentavam significativamente o risco de malformações congénitas ou malformações congénitas *major*. (98)

Em contrapartida, um estudo de Blais et al que avaliou 4344 grávidas asmáticas verificou que o risco de malformação *major* era 2 vezes superior no grupo de mulheres que tiveram uma exacerbação do que no grupo sem exacerbações. (106) Um estudo de Källén et al e um de Blais et al verificaram que a asma na gravidez levava a um aumento significativo de malformações congénitas, com aumento significativo de defeitos cardíacos severos, fendas orofaciais, atresia, malformações do sistema nervoso (que não a espinha bífida), malformações do sistema respiratório e malformações do sistema digestivo. (107,108) No entanto os autores consideraram que a asma poderia ser um fator confundidor.

Por outro lado, um estudo de Munsie et al e três estudos de Lin et al verificaram que o uso de broncodilatadores determinava a um aumento significativo de fendas orofaciais, gastrosquise, atresia esofágica, onfalocelo e defeitos cardíacos. (80–83) Contudo, nenhum dos estudos referidos conseguiu excluir a causalidade da asma no aumento do risco das malformações descritas.

Um estudo de Blais et al verificou, ainda, que a prevalência de malformações congénitas e *major* era 9,5 e 5,9%, respetivamente, no grupo das grávidas asmáticas, não havendo um risco significativo em relação à população em geral. Porém, analisando as prevalências de malformações congénitas e *major* das mulheres que usaram altas doses de ICS (>1000µg), observou-se que estas eram superiores, com valores de 14,3% e 9,7%, não se podendo aferir se este aumento se deve efetivamente às doses mais altas de ICS ou à maior gravidade da asma. (71)

Para além disso, alguns estudos descreveram que o uso de CO no 1º trimestre da gravidez poderia estar associado a fenda do palato e lábio leporino. (5,17) No entanto, esta

associação não foi verificada por Hviid et al e por Skuladottir et al, que não encontraram associação entre o uso de corticosteroides e o aparecimento destas malformações. (88,93)

Conclusão

Nesta revisão foi possível verificar que na gravidez da mulher asmática vão ocorrer diversas alterações fisiopatológicas, as quais vão determinar a alteração da imunotolerância ao feto. Dentro destas alterações, destaca-se a diminuição do número de células Treg e/ou a menor expressão da proteína *FoxP3*, as quais podem levar a abortamento espontâneo, alterações do crescimento fetal ou PPT. Por outro lado, o aumento dos níveis de *Hsp70*, que se dá neste grupo, também parece estar associado a um menor nível de controlo da asma durante a gravidez, a um maior risco de BPN e, ainda, a um risco acrescido de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Para além disso, foi possível verificar que a placenta das grávidas asmáticas tem níveis superiores de *stress* oxidativo e que o mesmo é compensado pelo aumento das concentrações de antioxidantes da dieta. No entanto, as exacerbações da asma levam a um aumento do *stress* oxidativo e podem levar a uma desequilíbrio *redox*, o que tem sido associado a menor peso à nascença. Por outro lado, uma vez que a asma e a gravidez são ambas dominadas por células e citocinas Th2, vai determinar uma redução de células Th1, com conseqüente produção diminuída de interferões em resposta a infeções virais, pelo que as grávidas asmáticas também parecem ter maior suscetibilidade a infeções virais respiratórias e urinárias, sendo as mesmas mais severas. Contudo, as alterações fisiopatológicas que surgem pela combinação da asma e da gravidez ainda não estão muito bem esclarecidas e os estudos atualmente existentes têm amostras muito reduzidas.

O curso da asma ao longo da gravidez é imprevisível e muitos autores defendem que os casos de agravamento podem ser subestimados. O agravamento da asma ao longo da gravidez parece estar relacionado com a gravidade da asma prévia à gravidez, mas também tem sido associado a alterações imunológicas (como a diminuição do número de células Treg), a alterações hormonais, alterações mecânicas por crescimento fetal, aumento do RGE, aumento da suscetibilidade a infeções virais e agravamento da rinite alérgica. Para além disso,

os fetos do sexo feminino também têm sido relacionados a agravamento mais frequente. Apesar de todas estas possíveis causas, uma das principais explicações para o agravamento da asma durante a gravidez é a descontinuação ou diminuição da medicação durante a gravidez, quer por decisão da doente, quer por decisão do médico, o que leva ao controlo inadequado da doença.

A asma durante a gravidez tem sido associada a diversas complicações materno-fetais, como as exacerbações da asma, infeções respiratórias virais, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, abortamentos espontâneos, morte fetal ou perinatal, PPT, BPN, SGA, e malformações congénitas. Nos diversos estudos analisados foi possível apurar que o mau controlo da asma e a presença de exacerbações, que levam a hipoxia fetal, são as principais causas para estas complicações. Por sua vez, a grande parte dos estudos que avaliaram a associação do uso de fármacos ao aumento de risco de complicações materno-fetais, falhou, na maior parte dos casos, em distinguir a causalidade da asma da causalidade efetiva dos fármacos. No entanto, apesar das complicações descritas nas grávidas asmáticas, foi verificado que as grávidas com controlo ótimo da asma não apresentavam riscos superiores aos de grávidas saudáveis.

Os SABA e os ICS têm sido globalmente considerados seguros na gravidez e os estudos que mostraram resultados discordantes apresentaram amostras pouco representativas e não fizeram o ajuste dos riscos encontrados à gravidade da asma. Por outro lado, altas doses de ICS foram associadas nalguns estudos a efeitos adversos na gravidez. No entanto, os estudos existentes são insuficientes para alterar as recomendações atuais, pelo que se devem usar altas doses de ICS sempre que for necessário para atingir o controlo da doença, uma vez que os riscos da asma não controlada parecem ser superiores. Assim, serão necessários mais estudos e com amostras de maiores dimensões para que se possa provar que o uso de ICS de altas doses está efetivamente associado a um maior risco de complicações materno-fetais.

Quanto aos LABA, os estudos existentes mostram que o seu uso, em conjunto com os ICS, parece ser seguro na gravidez. Contudo, são necessários mais estudos para confirmar o seu perfil de segurança, mas sendo fármacos semelhantes aos SABA, espera-se que sejam igualmente seguros.

Os CO, por sua vez, têm sido associados a diversas complicações como a diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, alterações do crescimento, PPT e malformações congênitas. No entanto, múltiplos estudos concluíram que o seu uso para tratamento de exacerbações ou para controlo de asma grave persistente apresenta mais benefícios do que a sua não utilização, uma vez que a hipoxia que surge nas exacerbações e na asma mal controlada aparenta ter riscos superiores.

Relativamente aos LTRA, à teofilina, aos estabilizadores de mastócitos e ao omalizumab, o número de estudos sobre a sua segurança na gravidez é muito reduzido, pelo que devem ser reservados para situações muito particulares e no âmbito da Especialidade.

Contudo, apesar de ainda existirem muitas questões sobre a segurança dos fármacos durante a gravidez, foi possível concluir que é transversal à grande maioria dos estudos, que o risco de complicações materno-fetais parece ser superior em mulheres não controladas do que em mulheres que fizeram tratamento farmacológico durante a gravidez para atingir o controlo da doença. Assim, o documento da GINA e inúmeros autores recomendam a farmacoterapia, sempre que necessário, para controlar a asma e afirmam que é imperativo tratar as exacerbações da asma precocemente e de forma agressiva, de modo a serem minimizadas as complicações derivadas da hipoxia materna e fetal.

As grávidas asmáticas devem ser rigorosamente vigiadas durante a gravidez, com consultas mensais e realização de espirometria no início da gravidez e periodicamente para avaliar a sua função pulmonar. No caso das mulheres com asma grave deverá preconizar-se a automedicação do PEF no domicílio, devendo ser feito o ensino da correta utilização do

aparelho e explicar em que situações deve recorrer a uma consulta ou ao serviço de urgência. Em cada consulta deve sempre ser avaliado o controlo da asma, a adesão terapêutica, a correta utilização dos dispositivos e a presença de efeitos adversos da medicação. Deve também ser avaliada a presença de fatores desencadeantes de agravamento sintomático, para possa aconselhada a sua evicção. É fundamental recomendar a cessação tabágica e tratar as comorbilidades, como a rinite alérgica ou o RGE. Pode, ainda, ser útil recomendar a realização de exercícios de relaxamento ou a ingestão de alimentos ricos em antioxidantes. Para além disso, foi demonstrado que é fundamental explicar às grávidas que os riscos de mau controlo da asma são superiores aos riscos do uso dos fármacos, pelo que o seu uso deve ser reforçado pelos profissionais de saúde. Em cada avaliação deve, ainda, ser ajustada a terapêutica farmacológica, sempre que se verificar que o controlo da asma não é o adequado apesar das medidas farmacológicas e não farmacológicas implementadas anteriormente. Entregar um plano escrito detalhado, com todas as medidas e atitudes a ter face a uma deterioração, parece ser essencial para melhorar a adesão terapêutica e o controlo da asma. Caso a gravidade da asma o requeira ou caso não se consiga atingir um controlo adequado da doença, a grávida deve ser referenciada para consulta de Especialidade.

Um vez que se verificou, em diversos estudos, que um elevado número de profissionais de saúde descontinua ou diminui a medicação de controlo nas grávidas asmáticas, é de maior importância o reforço e implementação de normas que recomendem o seu uso sempre que for necessário para manter uma função pulmonar ótima e garantir o controlo adequado da doença. Para além disso, os profissionais de saúde também devem ser instruídos a não hesitar em tratar atempadamente as exacerbações da asma com CO, sempre que necessário, pois também se verificou que a corticoterapia sistémica era muito menos usada nas grávidas asmáticas apesar das recomendações em contrário.

Em suma, ainda são necessários mais estudos para compreender os mecanismos que estão envolvidos nas alterações da asma durante a gravidez e para esclarecer as implicações do nível de controlo e da gravidade da asma na gravidez. Seria também importante realizar mais estudos, com amostras de maiores dimensões, que avaliassem a segurança na gravidez do uso de altas doses de ICS, de LABA, LTRA e omalizumab. Seria também de enorme interesse avaliar se os riscos associados ao uso de CO, se devem efetivamente a estes ou ao facto de serem usados em casos de exacerbação ou asma grave persistente, que poderão, só por si, levar a esses riscos. Contudo, por razões éticas, torna-se claro que diversos estudos não podem ser realizados, destacando-se, assim, a importância das medidas não farmacológicas no controlo da asma em adição ao tratamento com os fármacos já devidamente estudados. Assim, no futuro devem ser investigadas e avaliadas quanto à sua eficácia diversas medidas não farmacológicas para o controlo da asma durante a gravidez.

Na ausência de modelos claros que facilitem a gestão da asma durante a gravidez, é, então, essencial que os profissionais de saúde reconheçam a asma não tratada, a asma mal controlada e as exacerbações da asma durante a gravidez e que as tratem sem hesitar com medidas farmacológicas e não farmacológicas, para garantir o controlo adequado da asma durante a gravidez, uma vez que já se provou que o risco de complicações é superior em mulheres asmáticas não controladas.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Doutor Celso Pereira, por todo o apoio, incentivo, dedicação e disponibilidade prestada ao longo da realização desta monografia.

Ao meu coorientador Prof. Doutor Frederico Regateiro por toda a disponibilidade concedida ao longo deste projeto.

Aos meus pais, à minha irmã, ao meu namorado e aos meus amigos por todo o apoio, incentivo e ânimo que me deram.

Referências bibliográficas

1. Tamási L, Horváth I, Bohács A, Müller V, Losonczy G, Schatz M. Asthma in pregnancy - Immunological changes and clinical management. *Respir Med.* 2011;105(2):159–64.
2. Murphy VE, Schatz M. Asthma in pregnancy: A hit for two. *Eur Respir Rev.* 2014;23(131):64–8.
3. Louik C, Schatz M, Hernández-Daz S, Werler MM, Mitchell A a. Asthma in pregnancy and its pharmacologic treatment. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2010;105(2):110–7.
4. Vanders RL, Gibson PG, Wark P a B, Murphy VE. Alterations in inflammatory, antiviral and regulatory cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells from pregnant women with asthma. *Respirology.* 2013;18(5):827–33.
5. Namazy JA, Ms MS, Namazy JA, Schatz M. Expert Opinion on Pharmacotherapy Pharmacotherapy options to treat asthma during pregnancy Pharmacotherapy options to treat asthma during pregnancy. 2015;16(12):1783–91.
6. Provoost S, Maes T, van Durme YM, Gevaert P, Bachert C, Schmidt-Weber CB, et al. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma. *Allergy.* 2009;64(10):1539–46.
7. Larché M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest.* 2007;132(3):1007–14.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2015;
9. Sa-Sousa A, Morais-Almeida M, Azevedo LF, Carvalho R, Jacinto T, Todo-Bom A, et al. Prevalence of asthma in Portugal - The Portuguese National Asthma Survey. *Clin Transl Allergy.* 2012;2(1):15.
10. Hansen C, Joski P, Freiman H, Andrade S, Toh S, Dublin S, et al. Medication exposure in pregnancy risk evaluation program: the prevalence of asthma medication use during

- pregnancy. *Matern Child Health J.* 2013;17(9):1611–21.
11. Bohács A, Cseh Á, Stenczer B, Müller V, Gálffy G, Molvarec A, et al. Effector and Regulatory Lymphocytes in Asthmatic Pregnant Women. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(6):393–401.
 12. Charlton R a., Hutchison A, Davis KJ, de Vries CS. Asthma Management in Pregnancy. *PLoS One.* 2013;8(4).
 13. Gregersen TL, Ulrik CS. Safety of bronchodilators and corticosteroids for asthma during pregnancy: what we know and what we need to do better. *J Asthma Allergy.* 2013;6:117–25.
 14. Mehta N, Chen K, Hardy E, Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Elsevier Ltd; 2015;29(5):598–611.
 15. Contreras-zúñiga E, Sanabria F, Zuluaga-martínez SX, Casas-quirola IC. ASMA BRONQUIAL Y EMBARAZO Bronchial asthma and pregnancy. 2007;58(3):213–21.
 16. Zairina E, Abramson MJ, McDonald CF, Rochford P, Nolan G, Stewart K, et al. A prospective cohort study of pulmonary function during pregnancy in women with and without asthma. *J Asthma.* 2015;0903:1–9.
 17. Demoly P, Daures JP. Managing asthma during pregnancy. *Lancet.* 2013;365(9466):1212–3.
 18. Namazy JA, Schatz M. Asthma and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* United States; 2011;128(6):1384–5.e2.
 19. Zetstra-Van Der Woude P a., Vroegop JS, Bos HJ, De Jong-Van Den Berg LTW. A population analysis of prescriptions for asthma medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* Elsevier Ltd; 2013;131(3):711–7.
 20. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, George J. Management of asthma in pregnant women by general practitioners: A cross sectional survey. *BMC Fam Pract.* BioMed

- Central Ltd; 2011;12(1):121.
21. Rejnö G, Lundholm C, Gong T, Larsson K, Saltvedt S, Almqvist C. Asthma during pregnancy in a population-based study--pregnancy complications and adverse perinatal outcomes. *PLoS One*. 2014;9(8):e104755.
 22. Murphy VE, Namazy J a., Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118(11):1314–23.
 23. Mihălțan FD, Antoniu SA, Ulmeanu R. Asthma and pregnancy: therapeutic challenges. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4):621–7.
 24. National Asthma Council Australia. Asthma in Pregnancy. *Aust Asthma Handb*. 2010;53(2):301–10.
 25. Norma de Orientação Clínica da Direção-Geral da Saúde nº 016/2011 atualizada a 14/06/2012. *Abordagem e Controlo da Aasma*. 2012.
 26. Bain E, Pierides Kristen L, Clifton Vicki L, Hodyl Nicolette A, Stark Michael J, Crowther Caroline A, et al. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10(10).
 27. Grieger JA, Wood LG, Clifton VL. Improving asthma during pregnancy with dietary antioxidants: the current evidence. *Nutrients*. 2013;5(8):3212–34.
 28. Lloyd CM, Hawrylowicz CM. Regulatory T Cells in Asthma. *Immunity*. 2012;31(3):438–49.
 29. Shi Y, Shi G, Wan H, Jiang L, Ai X, Zhu H, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma. *Chin Med J (Engl)*. China; 2011;124(13):1951–6.
 30. Busse WW, Gern JE. Asthma and pregnancy: do they give clues to abnormal anti-viral activity? *Thorax*. 2014;44(12):3516–21.

31. Tamási L, Bohács a., Pállinger É, Falus a., Rigó J, Müller V, et al. Increased interferon- γ - and interleukin-4-synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1197–203.
32. Shi H-Z, Li S, Xie Z-F, Qin X-J, Qin X, Zhong X-N. Regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma. *Clin Immunol. United States*; 2004;113(2):172–8.
33. Cho YS, Moon HB. The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2010;2(3):183–7.
34. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9795):983–90.
35. Martins A. Perfil imunológico de grávidas atópicas versus grávidas saudáveis. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa; 2015.
36. Toldi G, Molvarec A, Stenczer B, Müller V, Eszes N, Bohács A, et al. Peripheral T h1/T h2/T h17/regulatory T-cell balance in asthmatic pregnancy. *Int Immunol*. 2011;23(11):669–77.
37. Meszaros G, Szalay B, Toldi G, Mezei G, Tamasi L, Vasarhelyi B, et al. FoxP3+ regulatory T cells in childhood allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol. Spain*; 2009;19(3):238–40.
38. Molvarec A, Rigó Jr J, Nagy B, Walentin S, Szalay J, Fust G, et al. Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2007;74(1-2):163–9.
39. Qu B, Jia Y, Liu Y, Wang H, Ren G, Wang H. The detection and role of heat shock protein 70 in various nondisease conditions and disease conditions: a literature review.

- Cell Stress Chaperones. 2015;20(6):885–92.
40. Tamási L, Bohács A, Tamási V, Stenczer B, Prohászka Z, Rigó J, et al. Increased circulating heat shock protein 70 levels in pregnant asthmatics. *Cell Stress Chaperones*. 2010;15(3):295–300.
 41. Salman AN. Serum Levels Evaluation of Heat Shock Protein70 during Gestation and Fetal Birth Weight in Asthmatic Women of Thi-QAR Province , Iraq. *J Al-Nahrain Univ*. 2015;18(1):117–22.
 42. Hou C, Zhao H, Li W, Liang Z, Zhang D, Liu L, et al. Increased heat shock protein 70 levels in induced sputum and plasma correlate with severity of asthma patients. *Cell Stress Chaperones*. 2011;16(6):663–71.
 43. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Elsevier Ltd; 2013;27(6):791–802.
 44. Chan AL, Juarez MM, Gidwani N, Albertson TE. Management of Critical Asthma Syndrome During Pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;48:45–53.
 45. McLernon PC, Wood LG, Murphy VE, Hodyl NA, Clifton VL. Circulating antioxidant profile of pregnant women with asthma. *Clin Nutr*. Elsevier Ltd; 2012;31(1):99–107.
 46. Clifton VL, Vanderlelie J, Perkins A V. Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placentae of pregnancies complicated by maternal asthma. *Placenta*. 2005;26(10):773–9.
 47. Saito S, Shiozaki A, Sasaki Y, Nakashima A, Shima T, Ito M. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in feto-maternal tolerance. *Semin Immunopathol*. 2007;29(2):115–22.
 48. Somers D a., Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25 + CD4 + regulatory T-cell subset. *Immunology*. 2004;112(1):38–43.

49. Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, Sakai M, Ito M, Shima T, et al. Proportion of peripheral blood and decidual CD4(+) CD25(bright) regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(1):139–45.
50. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol.* 2004;5(3):266–71.
51. Szekeres-Bartho J. Regulation of NK cell cytotoxicity during pregnancy. *Reprod Biomed Online. Reproductive Healthcare Ltd, Duck End Farm, Dry Drayton, Cambridge CB23 8DB, UK;* 2008;16(2):211–7.
52. Fukushima A, Kawahara H, Isurugi C, Syoji T, Oyama R, Sugiyama T, et al. Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res. Japan;* 2005;31(1):72–7.
53. Molvarec A, Rigó Jr J, Lázár L, Balogh K, Makó V, Cervenak L, et al. Increased serum heat-shock protein 70 levels reflect systemic inflammation, oxidative stress and hepatocellular injury in preeclampsia. *Cell Stress Chaperones.* 2009;14(2):151–9.
54. Bohács A, Pállinger É, Tamási L, Rigó J, Komlósi Z, Müller V, et al. Surface markers of lymphocyte activation in pregnant asthmatics. *Inflamm Res.* 2010;59(1):63–70.
55. Murphy VE, Powell H, Wark PAB, Gibson PG. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest.* 2013;144(2):420–7.
56. Forbes RL, Gibson PG, Murphy VE, Wark P a. B. Impaired type I and III interferon response to rhinovirus infection during pregnancy and asthma. *Thorax.* 2012;67(3):209–14.
57. Namazy, JA, Schatz M. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(1):1–7.
58. Nittner-Marszalska M, Liebhart J, Pawłowicz R, Kazimierczak A, Marszalska H, Kraus-Filarska M, et al. Fractionated exhaled nitric oxide (FENO) is not a sufficiently

- reliable test for monitoring asthma in pregnancy. *Nitric Oxide - Biol Chem. Elsevier Inc.*; 2013;33:56–63.
59. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):549–56.
 60. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sa-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2010;65(8):1042–8.
 61. Cossette B, Beauchesne M-F, Forget A, Lemièrre C, Larivée P, Rey É, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of asthma exacerbations during and outside of pregnancy in an acute-care setting. *Respir Med.* 2014;108(9):1260–7.
 62. NHLBI. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Children. 2007.
 63. Grzeskowiak LE, Clifton VL. Asthma management during pregnancy: how long before we can all breathe a little easier? *J Asthma.* 2015;52(10):1020–2.
 64. Zairina E, Stewart K, Abramson MJ, George J. The effectiveness of non-pharmacological healthcare interventions for asthma management during pregnancy: a systematic review. *BMC Pulm Med. BMC Pulmonary Medicine*; 2014;14(1):46.
 65. Hodyl NA, Stark MJ, Scheil W, Grzeskowiak LE, Clifton VL. Perinatal outcomes following maternal asthma and cigarette smoking during pregnancy. *Eur Respir J.* 2014;43(3):704–16.
 66. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004;24(5):822–33.
 67. Newman RB, Momirova V, Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Landon M, et al. The

- effect of active and passive household cigarette smoke exposure on pregnant women with asthma. *Chest*. 2010;137(3):601–8.
68. Simons E, To T, Moineddin R, Stieb D, Dell SD. Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Elsevier Inc; 2014;2(2):201–7.
 69. Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med*. 2015;127(4):349–58.
 70. Ali Z, Ulrik CS. Incidence and risk factors for exacerbations of asthma during pregnancy. *J Asthma Allergy*. 2013;6:53–60.
 71. Blais L, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1229–34.e4.
 72. McCallister JW, Benninger CG, Frey HA, Phillips GS, Mastrorarde JG. Pregnancy related treatment disparities of acute asthma exacerbations in the emergency department. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2011;105(10):1434–40.
 73. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. Elsevier Ltd; 2015;135(2):407–12.
 74. El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*; 2016;50(1):84–96.
 75. Koren G, Sarkar M, Einarson A. Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2010;56(9):881–2.
 76. Schatz M, Dombrowski MP. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1862–9.
 77. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The

- relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1040–5.
78. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):503–9.
 79. Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2011;91(11):937–47.
 80. Lin S, Herdt-Losavio M, Gensburg L, Marshall E, Druschel C. Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2009;85(2):161–8.
 81. Lin S, Munsie JPW, Herdt-Losavio ML, Bell E, Druschel C, Romitti PA, et al. Maternal asthma medication use and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(1):73–9.
 82. Lin S, Munsie JPW, Herdt-Losavio ML, Druschel CM, Campbell K, Browne ML, et al. Maternal Asthma Medication Use and the Risk of Selected Birth Defects. *Pediatrics*. 2012;129(2):e317–24.
 83. Munsie JW, Lin S, Browne ML, Campbell K a, Caton AR, Bell EM, et al. Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3147–54.
 84. Van Zutphen AR, Bell EM, Browne ML, Lin S, Lin AE, Druschel CM. Maternal asthma medication use during pregnancy and risk of congenital heart defects. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2015;103(11):951–61.
 85. Cossette B, Beauchesne MF, Forget A, Lemièrre C, Larivée P, Rey É, et al. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology*; 2014;112(5):459–64.

86. Hodyl NA, Stark MJ, Osei-Kumah A, Bowman M, Gibson P, Clifton VL. Fetal glucocorticoid-regulated pathways are not affected by inhaled corticosteroid use for asthma during pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):716–22.
87. Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey E, Forget a, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax*. 2009;64(2):101–6.
88. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, Lammer EJ, Rasmussen SA, Werler MM, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2014;100(6):499–506.
89. Cossette B, Forget A, Beauchesne M-F, Rey E, Lemiere C, Larivee P, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*. England; 2013;68(8):724–30.
90. Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):427–32.
91. Rocklin RE. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2011;32(2):189–97.
92. Namazy J a., Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J*. 2013;41(5):1082–90.
93. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ*. 2011;183(7):796–804.
94. Martel M-J, Rey E, Beauchesne M-F, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ*. 2005;330(7485):230.
95. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, et al.

- Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):618–25.
96. Sarkar M, Koren G, Kalra S, Ying A, Smorlesi C, De Santis M, et al. Montelukast use during pregnancy: A multicentre, prospective, comparative study of infant outcomes. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(12):1259–64.
97. Badawy MSH, Hassanin IMA. The value of magnesium sulfate nebulization in treatment of acute bronchial asthma during pregnancy. *Egypt J Chest Dis Tuberc. The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis;* 2014;63(2):285–9.
98. Murphy V, Wang G, Namazy J, Powell H, Gibson P, Chambers C, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(7):812–22.
99. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):120–6.
100. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe Asthma Exacerbations During Pregnancy. *Obstet Gynaecol.* 2005;106(5):1046–54.
101. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemiere C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax.* 2015;70(7):647–52.
102. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(2):283–8.
103. Ali Z, Hansen A V., Ulrik CS. Exacerbations of asthma during pregnancy: Impact on pregnancy complications and outcome. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2015;E-pub

ahed:1–7.

104. Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod.* 2013;28(4):908–15.
105. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJP, Doyle P, Smeeth L, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(10):991–7.
106. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1379–84, 1384.e1.
107. Blais L, Kettani F-Z, Elftouh N, Forget A. Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: A population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(4):216–22.
108. Källén B, Olausson PO. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(4):383–8.