



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA ISABEL DE FREITAS GARCIA

***Agravamento das Patologias Respiratórias Pré-existentes durante a
Gravidez***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA
ANA SOFIA FERNANDES PAIS

ABRIL/2022

Agravamento das Patologias Respiratórias Pré-existentes durante a Gravidez

Maria Isabel de Freitas Garcia ¹; Ana Sofia Fernandes Pais, MD ^{1 2}; Ana Luísa Fialho Amaral de Areia, MD, PhD ^{1 2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC), Portugal

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

Índice

Lista de Abreviaturas	1
Resumo	2
Abstract	4
1 Introdução	6
2 Materiais e Métodos	9
3 Discussão	10
3.1 <u>Asma</u>	10
3.1.1 Definição e diagnóstico.....	10
3.1.2 Evolução na gravidez.....	12
3.1.3 Impacto na gravidez.....	13
3.1.4 Tratamento e monitorização na gravidez.....	15
3.2 <u>Rinite</u>	19
3.2.1 Definição e diagnóstico.....	19
3.2.2 Rinite gestacional.....	20
3.2.3 Rinite alérgica.....	21
3.2.4 Rinite Medicamentosa.....	23
3.3 <u>Patologia Respiratória do Sono</u>	24
3.3.1 Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.....	24
3.3.1.1 Evolução na gravidez.....	26
3.3.1.2 Impacto na gravidez.....	26
3.3.1.3 Tratamento na gravidez.....	28
3.4 <u>Hipertensão Pulmonar</u>	29
3.4.1 Diagnóstico e classificação.....	29
3.4.2 Hipertensão pulmonar na gravidez.....	30
3.4.3 Tratamento na gravidez.....	31
3.5 <u>Transplante Pulmonar</u>	33
4 Conclusão	35
Referências Bibliográficas	38

Lista de Abreviaturas

BPN: Baixo peso ao nascimento

CCD: Cateterismo cardíaco direito

CI: Corticoides inalados

CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*

FeNO: Fração exalada de Óxido Nítrico

FEV₁: *Forced expiratory flow in one second* ou volume expiratório forçado no primeiro segundo

GINA: *Global Initiative for Asthma*

IAH: Índice Apneia-Hipopneia

IgE: Imunoglobulina E

LIG: Leve para a idade gestacional

PEF: *Peak Expiratory Flow* ou Débito Expiratório Máximo Instantâneo

PPT: Parto Pré-Termo

RCF: Restrição do Crescimento Fetal

SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

Th: Células T *helper*

Resumo

A patologia respiratória crônica é muito prevalente na população, apresentando um importante impacto na saúde e qualidade de vida dos doentes, particularmente nas grávidas. As alterações fisiológicas, próprias da gravidez, influenciam a apresentação clínica e o curso da patologia respiratória subjacente, comprometendo o bem-estar materno e fetal. Assim, o foco deste trabalho são as doenças respiratórias crônicas mais frequentes na mulher em idade fértil, sobretudo ao nível da sua evolução, impacto e tratamento na gravidez.

A asma é muito prevalente na população, sobretudo nas mulheres. Embora imprevisível, o agravamento da asma incide mais nas grávidas com asma grave. Igualmente, as complicações materno-fetais são mais frequentes nas grávidas com asma severa (recém-nascidos de baixo peso e leves para a idade gestacional) e/ou exacerbações durante a gravidez (pré-eclâmpsia, parto pré-termo e diabetes gestacional). Destaca-se, assim, a importância da vigilância regular e adesão à terapêutica no controlo da asma e prevenção de crises que, conseqüentemente, diminuem a incidência destas complicações. A espirometria é um exame útil na distinção entre sintomas fisiológicos da gravidez e agravamento da asma. No tratamento de manutenção na grávida, recomendam-se os corticoides inalados e os beta-agonistas de longa duração. Os beta-agonistas de curta duração e os corticoides orais são utilizados no tratamento das crises.

A rinite é muito comum na grávida, particularmente a gestacional, alérgica e medicamentosa. A rinite não controlada pode agravar patologia respiratória pré-existente, além de influenciar o estado nutricional e a qualidade do sono. A congestão nasal, quando severa, pode provocar roncopatia, muito frequente na grávida. Adicionalmente, o abuso de descongestionantes nasais, como tentativa de aliviar esta sintomatologia, pode desencadear rinite medicamentosa.

Em consequência das modificações anatómicas e hormonais, a síndrome da apneia obstrutiva do sono agrava frequentemente com a gravidez. Contudo, desconhece-se a sua prevalência nesta população, devido à carência de ferramentas de rastreio e diagnóstico validadas. Alguns autores relacionam esta patologia com diabetes gestacional, patologia hipertensiva da gravidez, parto pré-termo e recém-nascidos de baixo peso. Porém, o verdadeiro impacto desta doença na gravidez é controverso, devido à escassez de estudos nesta área.

A hipertensão pulmonar na grávida associa-se, ainda hoje, a elevada mortalidade materna, principalmente após o parto. Pode também comprometer o desenvolvimento fetal, resultando em recém-nascidos prematuros e leves para a idade gestacional. O parto vaginal apresenta diversos riscos, sendo que a cesariana eletiva é a melhor opção nestes casos.

As mulheres com transplante pulmonar devem aguardar 1 a 2 anos para engravidar, para melhor avaliar a resposta do seu organismo aos imunossupressores e reduzir o risco de rejeição precoce de órgão. As grávidas transplantadas apresentam um risco aumentado de pré-eclâmpsia, consequente à nefrotoxicidade induzida pelos imunossupressores. Apesar de controversa, a toma contínua destes fármacos durante a gravidez é recomendada.

A evidência disponível sugere que as várias patologias respiratórias crônicas podem prejudicar a saúde materna e fetal, sobretudo quando descompensadas. Salienta-se a necessidade de mais trabalhos de investigação neste âmbito, sobretudo ao nível da abordagem farmacológica e não farmacológica, por forma a melhor orientar estas grávidas, com base em evidência mais robusta.

Palavras-chave: Gravidez; Asma; Rinite; Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; Hipertensão Pulmonar; Transplante de Pulmão.

Abstract

Nowadays, chronic respiratory diseases are highly prevalent in the general population, and have a significant impact on patients' health and quality of life, particularly in pregnant women. Many physiological changes of pregnancy influence the course and clinical presentation of pre-existing respiratory diseases, compromising both maternal and fetal well-being. Thus, this review article focuses on the most frequent chronic respiratory diseases in women of childbearing age, mainly in terms of their evolution, impact and treatment in pregnant women.

Asthma is a very common condition, particularly in women. Despite its unpredictability, the worsening of asthma affects more women with severe asthma. The incidence of maternal and fetal complications is also considerably higher in pregnant women with severe asthma (low birth weight, small for gestational age) and/or exacerbations during pregnancy (preeclampsia, preterm birth, gestational diabetes). Therefore, regular monitoring and adherence to therapy is crucial in asthma control and exacerbation prevention, which ultimately reduces the incidence of these complications. Spirometry is useful to distinguish physiological symptoms of pregnancy from worsening asthma. Inhaled corticosteroids are the mainstay of maintenance therapy in pregnancy; on the other hand, short-acting beta-agonists and oral corticosteroids are the leading option for treating asthma exacerbations.

Rhinitis is extremely common in pregnant women, particularly gestational, allergic and drug-induced rhinitis. If uncontrolled, rhinitis may aggravate pre-existing respiratory diseases, in addition to influencing maternal nutritional status and sleep quality. Severe nasal congestion can cause snoring, which is very frequent in pregnant women. Additionally, the excessive use of nasal decongestants in an attempt to alleviate these symptoms can trigger drug-induced rhinitis.

As a result of anatomical and hormonal adaptations, obstructive sleep apnea often worsens with pregnancy. However, its prevalence in this population is still unknown, due to the lack of validated screening and diagnosis tools for pregnant women. Some authors associate this disease to gestational diabetes, hypertensive disorders of pregnancy, preterm birth and low birth weight. However, the actual impact of this disease on pregnancy is still controversial, due to the lack of studies in this subject.

Despite recent developments in its approach, pulmonary hypertension in pregnant women remains associated with high maternal mortality, especially after delivery. It also compromises fetal development, resulting in premature newborns with low birth weight. Vaginal delivery is associated with several risks in these women, therefore elective cesarean section is considered the best option.

Women who underwent a lung transplant should wait 1 to 2 years to become pregnant, to evaluate the response to immunosuppressants and reduce the risk of early organ rejection. Transplanted pregnant women have an increased risk of preeclampsia because of immunosuppressant-induced nephrotoxicity. Although controversial, continuous use of this medication during pregnancy is recommended.

The available literature suggests that chronic respiratory conditions can negatively impact maternal and fetal health, especially when unbalanced. It is of utmost importance that more investigative work is done in this field, particularly regarding pharmacological and non-pharmacological therapies in pregnancy, in order to provide the best possible medical care.

Keywords: Pregnancy; Asthma; Rhinitis; Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Pulmonary Hypertension; Lung transplant.

1 Introdução

A gravidez compreende profundas modificações fisiológicas no organismo da mulher, de maneira a responder às elevadas necessidades metabólicas. Destas modificações, realçam-se as que ocorrem no sistema respiratório em resposta a estímulos hormonais e mecânicos e que podem levar ao aparecimento de sintomas ou ao agravamento de patologia respiratória crónica.¹

Ao nível da via aérea superior, a progesterona é responsável pela vasodilatação da mucosa nasal, o que pode levar ao aparecimento de epistáxis, raramente importante.¹ Por seu lado, o aumento de estrogénios causa hiperémia, edema, hipersecreção e friabilidade da mucosa nasal,² que podem provocar congestão nasal e sintomas de rinite.

Ao nível anatómico, decorrente do aumento progressivo do útero, o diafragma eleva-se, aproximadamente, 4 centímetros (cm), o ângulo subcostal aumenta e, conseqüentemente, o diâmetro transversal da caixa torácica aumenta entre 5 a 7 cm.³ Contudo, apesar destas alterações compensatórias, a complacência da caixa torácica diminui resultando em alterações nas capacidades e volumes pulmonares. Considera-se também que as hormonas influenciam estas alterações ventilatórias, uma vez que a progesterona estimula o centro respiratório na medula e os estrogénios aumentam a sensibilidade dos recetores da progesterona nas áreas respiratórias.⁴

Não obstante, a capacidade pulmonar total diminui 5% no final da gravidez. Paralelamente, a capacidade residual funcional, que corresponde ao volume de ar que permanece nos pulmões após uma expiração normal, diminui 10 a 25% na grávida e resulta na diminuição do volume de reserva expiratório (volume adicional de ar que pode ser expirado numa expiração forçada após a expiração espontânea) e do volume residual (volume de ar que fica no pulmão após expiração forçada). Verifica-se igualmente um aumento de 30% do consumo de oxigénio, o que associado à capacidade residual funcional diminuída, sugere que a grávida possui baixas reservas de oxigénio e, assim, uma maior suscetibilidade a um estado de hipóxia.^{2,3} Todavia e apesar destas alterações, os parâmetros espirométricos não se alteram na gravidez. Assim sendo, a espirometria com parâmetros alterados numa mulher grávida deve levantar suspeita de doença respiratória subjacente.^{1,3}

A dispneia fisiológica está presente em, aproximadamente, 70% das grávidas saudáveis e observa-se em repouso e com pequenos esforços (como falar), não devendo perturbar as atividades diárias. O aparecimento deste sintoma explica-se pelo aumento da hiperventilação fisiológica, mediada pela progesterona, e o aumento da ventilação por minuto (que corresponde ao volume corrente multiplicado pela frequência respiratória). O aumento da ventilação por minuto deve-se, essencialmente, ao aumento do volume corrente uma vez que

a frequência respiratória não sofre variações na gravidez. ⁴ No 3.º trimestre, a dispneia de esforço é mais comum, dificultando o diagnóstico de patologia respiratória. ³

A gravidez tem também um grande impacto no sistema imunitário, visto que esta se caracteriza por um estado de tolerância imunológica. De modo a evitar que o organismo materno reaja contra os antígenos paternos expressos pelo feto, a concentração das células T *helper* (Th) aumenta, resultando numa diminuição da ativação de linfócitos T e células *natural killer*. Consequentemente, a mulher entra num estado de imunossupressão tornando-se, assim, mais suscetível a contrair infeções. ⁵

Como tal, a compreensão de todas estas alterações no sistema respiratório é fundamental para distinguir alterações fisiológicas de sintomas decorrentes da exacerbação da patologia respiratória pré-existente na mulher grávida.

A nível mundial, mais de 300 milhões de pessoas são asmáticas. ⁶ Em Portugal, a prevalência desta patologia é de 6,8%, com tendência a aumentar. ⁷ A asma é a doença respiratória crónica mais frequente na mulher em idade fértil. ⁶ É de salientar que, nas grávidas, a asma mal controlada relaciona-se com o aumento do risco de complicações materno-fetais. ⁸ Nestas mulheres, a terapêutica permanece um desafio, contudo, demonstra-se indispensável na diminuição da morbilidade e mortalidade.

A rinite afeta 26,1% da população portuguesa, sendo mais prevalente nas mulheres, comparativamente com os homens (28,2% e 22,2%, respetivamente). ⁹ Embora não se relacione com complicações na gravidez, a rinite mal controlada pode, indiretamente, agravar uma doença respiratória subjacente, como a asma, que é, muitas vezes, concomitante. ¹⁰

Outra condição muito frequente na gravidez é a patologia respiratória do sono, com uma prevalência estimada de 10 a 32%. ¹¹ Atualmente sabe-se que esta patologia se associa a complicações materno-fetais, no entanto, alguns autores contradizem esta afirmação, sendo necessários mais estudos nesse âmbito. ^{12,13}

A hipertensão pulmonar afeta 3 a 4 vezes mais as mulheres em idade fértil, do que os homens. ¹⁴ Devido ao mau prognóstico e elevada mortalidade (30-56%), a gravidez é contraindicada nas mulheres com esta doença. Apesar disso, algumas mulheres engravidam, sendo que, nestes casos, a vigilância multidisciplinar mostra-se fundamental. ¹⁵

Como resultado da evolução tecnológica nos últimos anos, o transplante pulmonar tem sido uma opção de tratamento viável para doenças pulmonares graves, aumentando a esperança média de vida dos doentes. Assim, cada vez mais mulheres têm a possibilidade de engravidar e levar a gravidez ao termo, embora com vários riscos associados, ainda pouco conhecidos. ¹⁶

As doenças respiratórias crónicas são cada vez mais prevalentes na população geral, com particular importância nas mulheres em idade fértil e nas grávidas, por possíveis implicações materno-fetais. Tal paradigma torna emergente e pertinente a necessidade de

aprofundar este tema. Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão narrativa da literatura existente nesta área. Pretende-se descrever a forma como as alterações fisiológicas da gravidez favorecem o agravamento das patologias respiratórias crónicas mais frequentes na mulher em idade fértil, assim como as principais complicações materno-fetais associadas e as atuais estratégias de tratamento e controlo da patologia na gravidez.

2 Materiais e Métodos

Neste trabalho foi realizada uma revisão da literatura médica sobre as patologias respiratórias crônicas mais comuns na mulher em idade fértil e que mais frequentemente se exacerbam durante a gravidez, bem como as alterações fisiológicas associadas.

As bases de dados usadas foram a *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar* e *ResearchGate*. Os termos do *Medical Subject Headings* (MeSH) utilizados foram: “*pregnancy*”, “*pregnancy/physiology*”, “*pregnancy/anatomy*”, “*pregnancy/complications*”, “*asthma*”, “*rhinitis*”, “*rhinitis, allergic*”, “*snoring/diagnosis*”, “*sleep apnea syndromes*”, “*hypertension, pulmonary*” e “*lung transplantation*”.

Da pesquisa *online* realizada, foram selecionados artigos científicos e de revisão, em língua inglesa e portuguesa. A pesquisa foi também limitada a estudos realizados em humanos, publicados nos últimos 10 anos. Incluíram-se artigos que abordassem o impacto da gravidez na evolução da asma, rinite, patologia respiratória do sono e hipertensão pulmonar, assim como nas mulheres submetidas a transplante pulmonar. Foram igualmente incluídos artigos sobre o diagnóstico, classificação e tratamento destas patologias. Os artigos referentes a patologia respiratória aguda foram excluídos deste trabalho. Seguidamente, foi realizada a leitura do título e respetivo resumo e, posteriormente, foram adquiridos os artigos completos, considerados relevantes para este trabalho. Selecionaram-se também alguns artigos a partir das referências bibliográficas, assim como Normas de Orientação Clínica da Direção-Geral de Saúde (DGS) e recomendações de outras entidades, como a *Global Initiative for Asthma* (GINA).

3 Discussão

3.1 Asma

3.1.1 Definição e diagnóstico

O relatório da GINA, revisto em 2021, define a asma como uma patologia respiratória crónica e heterogénea, associada, frequentemente, a inflamação e hiperresponsividade das vias aéreas. Caracteriza-se pela presença de sintomatologia respiratória típica, como sibilância, dispneia, sensação de aperto torácico e tosse. Estes sintomas são variáveis no tempo e intensidade, geralmente mais graves à noite, e associam-se a limitação variável e reversível do fluxo aéreo expiratório.⁶

Estão descritos diversos fatores relacionados com o aparecimento ou agravamento desta patologia, na criança e no adulto. Como fatores de risco para o desenvolvimento de asma consideram-se a obesidade, certos fármacos (anti-inflamatórios não esteroides, beta-bloqueantes, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, paracetamol e alguns antibióticos), fatores hormonais e patologia crónica associada (como a rinite alérgica). Outros fatores de risco estão relacionados com a vida intrauterina, como o tabagismo na gravidez e exposição passiva ao fumo do tabaco, dieta e atopia materna. Também o parto por cesariana, a prematuridade e o baixo peso ao nascimento (BPN) influenciam a probabilidade da criança vir a desenvolver asma no futuro.¹⁷

Por outro lado, a sintomatologia pode ser desencadeada por vários fatores como o exercício físico, as alterações de temperatura, a exposição a alérgenos ambientais ou irritantes inalatórios, as infeções respiratórias virais, tabagismo e poluição.¹⁸

O diagnóstico da asma é essencialmente clínico, baseado numa história clínica detalhada. Por forma a suportar o diagnóstico, pode-se recorrer a exames complementares, tais como a espirometria com prova de broncodilatação, o estudo com a Fração exalada de Óxido Nítrico (FeNO), o registo diário do Débito Expiratório Máximo Instantâneo (PEF – *Peak Expiratory Flow*) e os testes de broncoprovocação, com metacolina, histamina ou exercício físico.⁵

A espirometria é o exame mais recomendado, mesmo na gravidez, para suportar o diagnóstico de asma e monitorizar a sua evolução, uma vez que define o grau de obstrução expiratória do fluxo das vias aéreas em função do volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁) e da capacidade vital forçada, após uma prova de broncodilatação (inalação de um β₂-agonista, como o salbutamol).¹⁷ Perante um caso suspeito de asma, o diagnóstico é confirmado se a espirometria revelar uma limitação do fluxo aéreo expiratório (relação entre

o FEV₁ e a capacidade vital forçada inferior a 75%), reversível em resposta a um broncodilatador (aumento do FEV₁ de, pelo menos, 200 ml e 12%). Contudo, uma espirometria normal não exclui o diagnóstico de asma, pelo que, nesses casos, deve-se repetir este exame na fase sintomática ou considerar outras técnicas.⁶

O estudo da inflamação das vias aéreas pode ser feito com recurso à FeNO. O óxido nítrico é um marcador não invasivo de inflamação das vias aéreas. Alguns autores têm vindo a defender o uso desta técnica, pois é simples, reproduzível e bem aceite pelos doentes, e pode ser aplicada tanto no diagnóstico como na monitorização da evolução da doença e no ajuste da terapêutica, principalmente na asma alérgica.¹⁹ Pelo contrário, a GINA afirma que não há evidência suficiente que justifique o uso isolado desta técnica, visto que a FeNO se encontra apenas elevada em alguns fenótipos de asma e pode também estar elevada noutras doenças (bronquite eosinofílica, atopia, rinite alérgica e eczema). Assim, esta técnica pode ser usada para suportar o diagnóstico e monitorizar os níveis de inflamação, mas não deve ser o fator determinante.⁶

O registo diário do PEF é uma ferramenta vantajosa no diagnóstico, ajuste de terapêutica e vigilância de sintomas, para melhor controlo da doença. Deve ser determinado duas vezes por dia, com auxílio de um debitómetro, considerando-se sempre a melhor de três medições. Uma variação diária superior a 10% é muito sugestiva da presença de asma.¹⁷

Os testes de broncoprovocação com metacolina, histamina ou exercício são úteis para verificar a presença de hiperresponsividade brônquica em indivíduos com função pulmonar normal (espirometria com FEV₁ superior a 70%). Este exame possui um elevado valor preditivo negativo, ou seja, quando negativo o diagnóstico de asma é excluído.¹⁷

De acordo com os sintomas e o grau de obstrução das vias aéreas, a asma pode ser classificada como intermitente, leve persistente, moderada persistente e grave persistente.¹⁷ Também pode ser classificada consoante o grau de controlo, segundo o questionário validado *Asthma Control Test*, em asma mal controlada, parcialmente controlada e totalmente controlada.²⁰

Na mulher grávida, a asma apresenta manifestações clínicas semelhantes à asma na população geral. Contudo, pode ser difícil diagnosticar esta patologia durante a gravidez uma vez que a mulher saudável pode manifestar dispneia ou sensação de aperto torácico em qualquer trimestre, devido às alterações fisiológicas inerentes à gravidez, referidas anteriormente.²¹ Assim, o diagnóstico de asma numa grávida deve ser feito na presença de sintomas típicos da doença (dispneia, sibilos, tosse e sensação de aperto torácico), mas terá de ser complementado por um exame com parâmetros alterados.

Dos exames complementares de diagnóstico disponíveis, a espirometria é o exame mais recomendado na gravidez. Uma alteração dos parâmetros espirométricos na grávida sugere que os sintomas respiratórios são causados pela asma, e não pela própria gravidez.²²

O registo diário do PEF é igualmente útil no diagnóstico desta patologia, uma vez que este, habitualmente, não varia significativamente durante a gravidez. A FeNO é também um exame recomendado, pela sua segurança, no diagnóstico e monitorização da eficácia terapêutica da asma na grávida.⁵ Em contrapartida, os testes de broncoprovocação são contraindicados na gravidez, por forma a prevenir efeitos indesejados, como a hipóxia materna e o sofrimento fetal.²¹

3.1.2 Evolução na gravidez

De modo a compensar as elevadas necessidades metabólicas, os níveis de progesterona, estrogénios, cortisol e prostaglandinas aumentam, influenciando o curso da asma durante a gestação.²³

A progesterona aumenta, gradualmente, desde os 25 ng/mL, às 6 semanas, até 150 ng/mL, às 37 semanas de gestação. Além de causar as várias alterações ventilatórias referidas anteriormente, a progesterona induz edema da mucosa da orofaringe e laringe. Simultaneamente, a prostaglandina F_{2α} contribui para a broncoconstrição. Estas alterações, mediadas pela progesterona e pelas prostaglandinas, associadas às alterações anatómicas e ventilatórias da gravidez, explicam o agravamento da asma durante a gravidez.²³

Por outro lado, o aumento da progesterona, prostaglandina E₂ e cortisol livre parece contribuir para a melhoria e/ou estabilização da asma na gravidez. A prostaglandina E₂, assim como a progesterona, têm um potente efeito relaxante no músculo liso das vias aéreas, atuando como um broncodilatador.²⁴ Paralelamente, o cortisol sérico atua de forma sinérgica com a progesterona, potenciando o efeito de broncodilatação. Esta hormona tem a capacidade de proteger o organismo contra estímulos inflamatórios, e encontra-se aumentada na mulher grávida, uma vez que a placenta produz adrenocorticotrofina e hormona libertadora de corticotrofina.²¹ A elevação significativa do cortisol plasmático, assim como das prostaglandinas, durante o parto parecem também justificar as crises de asma pouco frequentes nesta altura.²⁴

Os estrogénios e a progesterona têm também uma ação importante no sistema imunitário, particularmente no equilíbrio entre as células T *helper* (Th1 e Th2). As células Th1 associam-se à imunidade mediada por células, enquanto as células Th2 produzem citocinas inflamatórias, relacionadas com a imunidade mediada por anticorpos. Na gravidez, as células Th2 são dominantes, assim como na asma alérgica. Portanto, a diminuição das células Th1 contribui para o aumento da suscetibilidade a infeções respiratórias, podendo desencadear exacerbações de asma.²⁵

A evolução desta patologia durante a gravidez é muito variável e imprevisível. Até agora sabe-se que, durante a gravidez, 1/3 das mulheres refere agravamento da asma, 1/3

reporta melhoria e 1/3 afirma haver estabilização da doença.⁶ Contudo, um estudo recente averiguou que a percentagem de exacerbações da asma no decurso da gravidez é relativamente inferior aos dados conhecidos (18,8% *versus* 33,3%), e está intimamente relacionada com a gravidade da doença.²¹ Sob a mesma perspetiva, Murphy *et al.* afirma que, no seu estudo, a maior parte das mulheres têm asma ligeira ou bem controlada, com baixo risco de exacerbações. Assim, depreende-se que o risco de agudizações da asma durante a gravidez é substancialmente superior nas mulheres com asma severa ou mal controlada e, conseqüentemente, este grupo tem maior risco de vir a desenvolver complicações materno-fetais.²⁶

3.1.3 Impacto na gravidez

A relação entre a asma e o risco de complicações materno-fetais foi descrita, pela primeira vez, em 1970. Neste sentido, Murphy *et al.* refere que a asma materna se associa a um aumento do risco de diversas complicações, tais como recém-nascidos prematuros e com BPN (inferior ao percentil 10) e recém-nascidos leves para a idade gestacional (LIG), de termo ou pré-termo.²⁶ Assim como outros autores, Abdullah *et al.* obteve resultados semelhantes, associando ainda a asma materna ao desenvolvimento de malformações congénitas no feto.^{27,28}

A propósito de esclarecer e aprofundar a associação entre a asma e complicações perinatais, Annelies *et al.* estudou a relação entre a gravidade da asma, a severidade das crises e a incidência de complicações materno-fetais. Segundo o autor, nas grávidas asmáticas, a quantidade de oxigénio transportada para o feto é relativamente inferior, comparativamente com grávidas não asmáticas, devido à limitação do fluxo aéreo expiratório, típico da patologia. Durante as crises, o estado prolongado de hipóxia materna parece reduzir substancialmente o oxigénio transportado para o feto, prejudicando o seu desenvolvimento e crescimento. Nesta perspetiva, entende-se que as crises se associam a um maior risco de complicações e que esta relação parece ser mais evidente nos casos de asma severa e persistente. A gravidade da hipóxia intrauterina é, assim, superior numa exacerbação de asma severa, comparativamente com a asma ligeira.²⁹ Abdullah *et al.* suporta esta hipótese no seu estudo, onde a proporção de mulheres grávidas com complicações perinatais era significativamente superior nas asmáticas que tiveram agudizações da doença durante a gravidez, relativamente às asmáticas que não tiveram crises.²⁷

Numa meta-análise recente, Namazy *et al.* apurou a existência de uma associação entre a gravidade da asma, as crises e o uso de corticoides orais no seu tratamento, com a incidência de prematuridade e restrição do crescimento fetal (RCF) no feto de mulheres asmáticas. Os resultados obtidos revelam que a asma moderada e severa se associa a um

elevado risco de recém-nascidos com BPN e LIG. Com estes dados, Namazy *et al.* deduz que a asma severa aumenta a incidência de RCF nestas grávidas, devido ao estado prolongado de hipóxia materna. Paralelamente, observa-se que as exacerbações de asma durante a gravidez, particularmente as que necessitam tratamento com corticoides orais, se relacionam com o aumento da incidência de recém-nascidos prematuros e com BPN, comparativamente com grávidas asmáticas que não foram tratadas com esses fármacos.²⁸ Em contrapartida, Schatz *et al.* afirma que o papel dos corticoides orais na incidência destas complicações é ainda incerto. Nestas grávidas, a elevada incidência de parto pré-termo (PPT) é, maioritariamente, iatrogênica, devido a RCF e/ou pré-eclâmpsia. A RCF pode ser causada por hipóxia crônica associada a asma materna severa e/ou não controlada, ou pelo efeito direto e independente dos corticoides orais, por mecanismos ainda desconhecidos.³⁰

A maioria das crises de asma surgem no 2.º trimestre, entre as 17 e as 24 semanas de gestação.⁶ Todavia, Blais *et al.* analisou a relação entre as agudizações da asma materna durante o 1.º trimestre de gravidez e o desenvolvimento de malformações congénitas no feto. Neste estudo, verifica-se que as exacerbações da asma, principalmente as mais graves e que requerem hospitalização, aumentam o risco de malformações congénitas, em quase 50%. Visto que é durante o 1.º trimestre que ocorre a organogénese, este momento é crucial no desenvolvimento do feto. Assim, as malformações congénitas, como a fenda palatina, advêm da hipóxia e diminuição da oxigenação do sangue fetal, durante este período do desenvolvimento, como consequência da hipóxia e alcalose respiratória maternas. Surpreendentemente, constatou-se que as crises de asma moderadas, que não requerem hospitalização, durante o 1.º trimestre, não se relacionam com anomalias congénitas no feto.³¹

Num estudo publicado em 2021, Chaiprom *et al.* determinou que, da população examinada, 96,3% tinha asma leve intermitente e apenas uma minoria (3,7%) apresentava asma persistente, moderada a grave. Desta forma, os autores comprovam resultados de estudos anteriores, afirmando que, na generalidade dos casos, as mulheres têm baixo risco de desenvolver complicações perinatais, por terem asma leve com poucas exacerbações.³²

Além de complicações para o feto, a asma associa-se a patologia obstétrica importante na grávida, com um risco de admissão na unidade de cuidados intensivos de 34%, nos casos de asma severa.³³ Nestas mulheres, verifica-se uma elevada incidência de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto por cesariana, PPT e hemorragia perinatal, em comparação com as grávidas não asmáticas.²³

Segundo Rey *et al.*, o risco de pré-eclâmpsia está associado à asma materna, independentemente do grau de controlo.⁵ No entanto, outros autores contradizem esta afirmação.^{26,32} Murphy *et al.* afirma que a incidência de pré-eclâmpsia na grávida asmática está intimamente relacionada com a severidade da asma. Neste sentido, verifica-se que o

risco de pré-eclâmpsia é superior nas mulheres com exacerbações durante a gravidez e/ou antecedentes de hospitalização por crises de asma graves, pré-gravidez.²⁶

A asma materna associa-se também a um aumento da incidência de diabetes gestacional. Desconhece-se a fisiopatologia desta doença na mulher asmática, mas Chaiprom *et al.* pressupõe que possa ser desencadeada pelo uso de corticoides orais, no controlo da asma severa ou no tratamento de crises. Além disso, sugere que este aumento significativo pode ser explicado pela obesidade, uma variável de confundimento que é, simultaneamente, frequente na mulher asmática e um fator de risco para diabetes gestacional.³²

Igualmente, verifica-se que o parto por cesariana é mais frequente nas asmáticas, com uma incidência de 55,4%.³⁴ Esta incidência é superior nas mulheres que tiveram uma agudização da patologia durante a gravidez, relativamente às que não tiveram nenhuma crise. Contudo, não se verificou uma relação direta entre as exacerbações de asma e o sofrimento fetal ou hipóxia intrauterina, como motivos de decisão do parto por cesariana. Assim, é essencial esclarecer a influência do controlo da asma na decisão da via do parto e clarificar a razão pela qual a incidência de cesariana nestas mulheres é superior às grávidas não asmáticas.³⁵

A elevada incidência de PPT nas grávidas asmáticas pode também ser fundamentada pelo estado de inflamação crónica, característico desta doença. Assim, Mendola *et al.* propõe que as citocinas pró-inflamatórias têm um papel importante em desencadear o parto. Porém, verificou-se que, na maioria das grávidas asmáticas, o PPT não é despoletado por um trabalho de parto espontâneo, mas sim iatrogénico (induzido com vista a assegurar o bem-estar materno e fetal).³³ O autor refere também que a influência da asma no aumento da incidência de hemorragia perinatal nas grávidas não é, ainda, bem conhecida e os dados são, muitas vezes, contraditórios.³³

3.1.4 Tratamento e monitorização na gravidez

O uso de fármacos durante a gravidez permanece, atualmente, uma preocupação partilhada entre a comunidade científica, os médicos e, sobretudo, as grávidas. Excluindo todos os fatores que contribuem para a exacerbação da asma durante a gravidez, vários estudos demonstram que a maioria das mulheres reduziram ou suspenderam a medicação durante o 1.º trimestre da gravidez, condicionando, posteriormente, o aparecimento de sintomatologia.^{8,23}

Murphy *et al.* enfatiza que as grávidas têm pouco conhecimento para poder gerir corretamente a sua asma, independentemente da severidade.³⁶ Noutro estudo, realizado por Wanis *et al.*, os resultados obtidos foram semelhantes. Da população estudada, 78,5% das mulheres compreende que a asma mal controlada pode prejudicar o desenvolvimento fetal.

Por outro lado, aproximadamente 44% das mulheres não sabe nomear os riscos desta patologia para o feto e 39,2% acredita que os corticoides inalados (CI) são mais prejudiciais para o feto que a própria asma. Das mulheres com mau controlo da doença durante a gravidez, 30% desconhecia quais os fármacos seguros, 18,6% tinha receio dos efeitos adversos dos CI e 21% referiu falta de seguimento regular. A técnica inalatória incorreta foi observada em 64,4% das grávidas asmáticas.³⁴

Estes dados demonstram que a educação das grávidas, relativamente à gravidade desta patologia e à importância da adesão à terapêutica, é uma medida não farmacológica indispensável na prevenção de complicações materno-fetais futuras. A aplicação desta medida deve ser alargada aos médicos, pois a sua incerteza relativamente à segurança dos fármacos na gravidez condiciona a não adesão à terapêutica.²³

Segundo Murphy *et al.*, a maioria dos fármacos utilizados no tratamento da asma são seguros para o feto. Igualmente, os autores salientam que o tratamento adequado desta patologia diminui significativamente o risco de desenvolvimento de complicações materno-fetais, comparativamente com a grávida com asma mal controlada.³⁶ Também a GINA, assim como outros artigos, certificam que a maior parte dos fármacos existentes são seguros para a grávida.^{6,17,23,37}

Relativamente à implementação da abordagem terapêutica, a comunidade científica divide-se. Alguns autores defendem que o tratamento da asma nas grávidas deve seguir os mesmos princípios que a população geral, sendo reavaliadas de 3 em 3 meses. Desta forma, as grávidas com asma controlada seguem um plano terapêutico *step-down*, suspendendo alguma da medicação usada. Na asma não controlada, o plano terapêutico é *step-up*, com doses crescentes de CI e/ou associação com outros fármacos, de acordo com o questionário de avaliação de sintomas *Asthma Control Test*.²³ Pelo contrário, a GINA defende que as grávidas asmáticas devem ser monitorizadas mensalmente, por uma equipa multidisciplinar, e que a abordagem *step-down* não é uma prioridade durante a gravidez.⁶ A vigilância da evolução da asma pode ser feita com recurso à espirometria, à determinação do PEF diário e da FeNO, bem como ao questionário *Asthma Control Test*.²³

Na população geral, e em particular nas grávidas, o tratamento da asma engloba duas vertentes: a manutenção e o alívio sintomático. A informação existente relativamente às recomendações e principais efeitos adversos dos fármacos mais utilizados na abordagem terapêutica da asma durante a gravidez encontra-se resumida na Tabela 1.²¹

Tabela 1 – Recomendações e efeitos adversos perinatais dos fármacos usados no tratamento da asma na gravidez.

Fármacos	Recomendações	Efeitos adversos perinatais
Corticoides inalados (CI)		
– Budesonida – Fluticasona	– Usados no tratamento de manutenção; – Budesonida é o fármaco de eleição, por existirem mais estudos em humanos.	– Globalmente considerados como seguros na grávida; – Risco de malformações congénitas com o uso de altas doses (pode ser confundido pela gravidade da asma).
Beta-agonistas de longa duração		
– Salmeterol – Formoterol	– Indicados no tratamento de manutenção, de preferência, em associação com um CI.	– A evidência sobre a sua segurança na grávida é controversa.
Xantinas		
– Teofilina – Aminofilina	– Indicadas quando os CI não proporcionam um bom controlo da asma; – O uso deve ser limitado ao 3.º trimestre.	– Risco significativo de irritabilidade e apneia neonatal.
Antagonistas dos Recetores dos Leucotrienos		
– Montelukaste	– Indicados na asma mal controlada com outros fármacos; – Podem ser mantidos, se bem tolerados antes da gravidez.	– Existem poucos dados que comprovam a sua segurança na gravidez.
Anticorpos monoclonais Anti-IgE		
– Omalizumab	– Reservado para asma grave, resistente à terapêutica.	– Devido à falta de estudos, não devem ser usados durante a gravidez.
Beta-agonistas de curta duração		
– Salbutamol – Terbutalina	– Salbutamol é o fármaco mais recomendado no alívio sintomático.	– Sem aumento do risco de complicações perinatais ou malformações congénitas.
Corticoides orais		
– Prednisona – Metilprednisolona	– Indicados no tratamento das exacerbações graves; – Prednisona é o fármaco mais utilizado.	– Associados a PPT, BPN e diabetes gestacional; – A gravidade da asma e das crises pode explicar o aumento destes riscos.
Anticolinérgicos		
– Brometo de ipatrópio	– Alternativa ao salbutamol; – Mais usados nas crises graves.	– Geralmente não são recomendados, por falta de dados que comprovam a sua segurança na grávida.

Legenda: PPT – Parto pré-termo; BPN – Baixo peso ao nascimento; CI – Corticoides inalados.

No contexto da terapêutica de manutenção na grávida, que tem por objetivo prevenir o aparecimento de crises de asma, consideram-se os CI, as xantinas, os beta-agonistas de

longa duração e os antagonistas dos recetores dos leucotrienos.^{6,17} A budesonida é o corticoide inalado mais prescrito na gravidez. As xantinas, como a teofilina e a aminofilina, podem ser usadas na grávida, com precaução, de preferência a partir do 3.º trimestre de gestação, devido ao elevado risco de irritabilidade e apneia neonatal.¹⁷ A teofilina em baixa dose é uma alternativa para a asma ligeira/persistente e moderada/grave, quando os CI isolados não proporcionam um controlo adequado da asma. Visto que atravessa a placenta, os níveis séricos de teofilina devem ser monitorizados durante o uso deste fármaco.²¹ Os beta-agonistas de longa duração, como o salmeterol, são também uma opção de tratamento na grávida, de preferência associados a um corticoide inalado. Alguns estudos indicam que o uso de beta-agonistas de longa duração durante a gravidez não aumenta a incidência de complicações perinatais, no entanto, outros autores referem que esta relação é ainda controversa.^{8,37} Por falta de dados sobre a segurança, os antagonistas dos recetores dos leucotrienos não são considerados uma opção de tratamento da asma na grávida. No entanto, podem ser utilizados em última linha, se o controlo da asma não for atingido por outros fármacos.²¹ O omalizumab e a imunoterapia específica com alérgenos são alternativas no tratamento da asma alérgica severa. Alguns estudos fundamentam a sua segurança, mas as recomendações indicam que os dados existentes são insuficientes e, por esse motivo, não devem ser usados na gravidez.⁸

Relativamente à terapêutica de alívio sintomático, os beta-agonistas de curta duração são os fármacos mais recomendados, devido à sua rápida ação broncodilatadora. Devido ao seu perfil de segurança, o salbutamol é o fármaco de eleição na gravidez.³⁷ Por sinal, os beta-agonistas de curta duração podem também ser usados como tocolíticos na ameaça de PPT, visto que, ao promover o relaxamento do músculo liso uterino, suprimem as contrações. A dose recomendada no tratamento de mulheres em risco de PPT é superior à preconizada para o tratamento das exacerbações de asma. Nestas situações, estes fármacos podem provocar taquicardia, arritmias e edema pulmonar importante, em grávidas suscetíveis. Os beta-agonistas de curta duração podem causar também hiperglicémia, portanto o seu uso deve ser ponderado nas grávidas com diabetes pré-existente (tipo 1 ou 2) ou gestacional.³⁸ Os corticoides orais devem ser usados sempre que houver indicação, conforme a gravidade da asma e das exacerbações.⁶ A dexametasona e a betametasona atingem o feto em concentrações mais elevadas, enquanto a prednisona e a metilprednisolona atravessam a barreira placentária em concentrações muito baixas. Desta forma, a prednisona é o corticoide oral mais utilizado no tratamento de crises de asma.²¹ O brometo de ipratrópio é um anticolinérgico muito usado no tratamento da asma. Contudo, a evidência sobre a sua segurança na gravidez, assim como as possíveis complicações perinatais associadas, é escassa.¹⁷

A monitorização dos sinais vitais da mãe e do feto é extremamente importante na abordagem das exacerbações da asma. A saturação de oxigénio periférica materna deve ser mantida entre os 94% e os 98%, de modo a prevenir a hipóxia fetal. Os beta-agonistas de curta duração e os corticoides sistémicos devem ser administrados o mais precocemente possível. A monitorização apertada da glicémia é fundamental na prevenção da hiperglicémia fetal.²³

Como a grávida apresenta maior suscetibilidade a desenvolver infeções respiratórias virais, as mulheres devem ser aconselhadas a tomar a vacina da gripe anualmente.²³

3.2 Rinite

3.2.1 Definição e diagnóstico

A rinite é uma das patologias respiratórias crónicas mais prevalentes na população e o seu diagnóstico baseia-se, essencialmente, na clínica. Caracteriza-se por um conjunto de sintomas como a congestão nasal, rinorreia aquosa ou viscosa, crises esternutatórias e prurido nasal. A presença destes sintomas é variável e dependente da causa subjacente.³⁹

O diagnóstico desta patologia pode ser feito aplicando questionários validados de avaliação dos sintomas da rinite, como o português CARAT (Controlo da Asma e Rinite Alérgica – Teste).⁴⁰ A utilização de exames complementares de diagnóstico, como a rinoscopia anterior e rimanometria anterior, é geralmente facultativo.⁴¹ Contudo, no caso da rinite alérgica, é necessária a confirmação através dos testes cutâneos de alergia. Estes consistem na análise dos níveis de imunoglobulinas E (IgE) no sangue periférico, por forma a determinar quais os alérgenos específicos que contribuem para a sintomatologia.²² Segundo Kwah *et al.*, os testes cutâneos de alergia devem ser evitados durante a gravidez, devido ao elevado risco de anafilaxia; contudo, não são contraindicados.²²

A heterogeneidade, característica da rinite, levou à criação de várias propostas de classificação, nas últimas décadas. Desta forma, a rinite pode ser classificada de acordo com a sua gravidade, evolução temporal, duração dos sintomas, grau de controlo e desencadeantes.³⁹ O consenso PRACTALL (*Practical Allergy*), classifica a rinite em infecciosa, crónica, alérgica, alérgica local e não alérgica (ou vasomotora). Por seu lado, a rinite não alérgica engloba a rinite idiopática, hormonal, gustativa, induzida por fármacos (medicamentosa), atrófica, ocupacional e do idoso.⁴²

Das várias etiologias, destacam-se a rinite gestacional, alérgica e medicamentosa como as entidades mais frequentes e causadoras de sintomatologia nasal na grávida.⁴³

3.2.2 Rinite gestacional

A rinite gestacional é uma síndrome de congestão nasal e instabilidade vasomotora limitada ao período da gestação.⁴³ Define-se pela presença de sintomas de congestão nasal durante, pelo menos, 6 semanas de gravidez, na ausência de outros sinais de infecção respiratória e de causa alérgica subjacente, que resolvem completamente 2 semanas após o parto. O quadro clínico típico desta patologia caracteriza-se pela presença de rinorreia aquosa ou viscosa e edema das conchas nasais.¹⁰ A exposição ao fumo do tabaco e a sensibilização alérgica aos ácaros foram identificados como potenciais fatores de risco para desenvolver rinite durante a gravidez.¹⁰

Atualmente, a fisiopatologia desta doença permanece indefinida. A evidência científica existente não é objetiva relativamente aos mecanismos que estão na origem do aparecimento de sintomas de rinite durante a gravidez. Sabe-se que a influência hormonal sobre o epitélio respiratório nasal se torna mais evidente na gravidez. A progesterona causa vasodilatação fisiológica, através do relaxamento do músculo liso dos vasos sanguíneos, e o aumento dos estrogénios provoca edema, hiperémia e friabilidade da mucosa, possivelmente devido ao aumento da expressão de recetores de histamina na microvasculatura e nas células epiteliais.⁴¹ Namazy *et al.* sugere que, para além da ação hormonal, o fator de crescimento placentário, produzido pelo sinciotrofoblasto na placenta, influencia a patogénese desta patologia.¹⁰ Orban *et al.* corrobora esta hipótese, referindo que esta hormona se encontra em elevadas concentrações nas grávidas com rinite sintomática. Durante a gravidez, a libertação pulsátil da hormona de crescimento é substituída pela produção contínua e aumentada do fator de crescimento placentário que, conjuntamente com os estrogénios, potencia a redução da permeabilidade das fossas nasais.⁴¹

A rinite, *per se*, não se associa a complicações na gravidez. Contudo, quando mal controlada, influencia a evolução de patologia respiratória subjacente, o estado nutricional, a qualidade do sono e o *stress* da mulher.¹⁰ A congestão nasal decorrente da rinite, quando severa, pode causar roncopatia ou apneia obstrutiva do sono que, por sua vez, aumenta o risco de complicações perinatais, como a RCF.⁴¹ A respiração predominantemente bucal é outra consequência possível deste sintoma, que interfere com a filtração, aquecimento e humidificação das vias aéreas e do ar inspirado, alterando a fisiologia nasal. Consequentemente, a grávida recorre a descongestionantes nasais, numa tentativa de aliviar estes sintomas, aumentando o risco de rinite medicamentosa.⁴¹ A sintomatologia da rinite pode também exacerbar a asma, que na maioria dos casos é concomitante, ou predispor a grávida a infeções respiratórias.¹⁰

Para o tratamento não farmacológico desta patologia recomenda-se a adoção de medidas simples, como a elevação do ângulo da cabeceira da cama, entre 30 e 45 graus, a

lavagem frequente das fossas nasais com soro fisiológico e o uso de dilatadores nasais anatómicos (dispositivos de dilatação mecânica que facilitam a entrada do ar nas fossas nasais).¹⁰ Também o exercício físico promove o alívio sintomático da congestão nasal, além do controlo do aumento de peso e a normalização do padrão de sono.⁴¹

Relativamente à abordagem farmacológica, os *sprays* nasais de solução salina tamponada são uma boa opção terapêutica para aliviar a secura nasal. Paralelamente, os descongestionantes são fármacos vasoconstritores, disponíveis para administração oral e intranasal, sendo a última a mais utilizada nestes casos.⁴⁴ Os *sprays* nasais, contendo oximetazolina na sua composição, são considerados uma opção relativamente segura no alívio temporário da congestão nasal na grávida.²² Os descongestionantes orais devem ser evitados durante o 1.º trimestre de gravidez, visto que Namazy *et al.* refere que alguns destes fármacos aumentam o risco de malformações congénitas neste período. Deste grupo, destaca-se a fenilefrina, que se associa a pé boto e malformações do olho e ouvido. Também a pseudoefedrina aumenta o risco de gastrosquisis, microssomia hemifacial e atresia intestinal; contudo, este é o fármaco de escolha após o 1.º trimestre.⁴⁴

3.2.3 Rinite alérgica

A rinite alérgica é uma patologia inflamatória crónica, caracterizada por uma reação de hipersensibilidade tipo I, mediada pela IgE, após exposição a alergénios inalados por indivíduos suscetíveis. A clínica típica da rinite alérgica associa a congestão nasal a outros sintomas, como as crises esternutatórias, o prurido nasal e a rinorreia aquosa. Também pode estar associada a conjuntivite alérgica (prurido ocular, hiperémia conjuntival e secreção ocular aquosa) e dermatite atópica.⁴²

Os agentes que mais frequentemente desencadeiam as crises de rinite alérgica são, maioritariamente, ambientais.⁴⁴ A rinite alérgica sazonal ocorre devido à sensibilização a alergénios como o pólen da relva, árvores e plantas, mais predominantes nas épocas da primavera e verão, podendo estender-se até ao outono. Por seu lado, os sintomas da rinite perene perduram todo o ano, dado que ocorrem devido à sensibilização de alergénios inalados em ambientes internos, como é o caso dos ácaros, pelos de animais e bolor.⁴⁵ Uma pequena proporção de indivíduos com rinite alérgica, apesar de apresentarem sintomas nasais reativos a alergénios ambientais, não demonstra uma sensibilização sistémica aos mesmos, evidenciado por testes cutâneos negativos e níveis de IgE sérica indetetáveis. Este fenótipo é definido como rinite alérgica local.⁴²

Tal como a asma, a rinite alérgica tem uma evolução imprevisível durante a gravidez.⁴³ Segundo Kwah *et al.*, aproximadamente 34% das grávidas sofre um agravamento da doença durante a gravidez, 15% reporta melhoria e 45% refere estabilização da patologia.²² Mazzota

et al. afirma que a gravidez afeta a atividade de alguns mediadores das reações de hipersensibilidade tipo I. Neste sentido, o autor propõe que a imprevisibilidade da evolução da patologia pode ser explicada pelo efeito da histaminase, produzida pela placenta, nos níveis plasmáticos de histamina nestas grávidas (inferiores no 1.º trimestre, comparativamente com o pós-parto). Em algumas mulheres, esta enzima confere um efeito protetor, visto que diminui os níveis de histamina durante a gravidez, favorecendo a estabilização ou melhoria da doença. Noutras grávidas, o efeito do edema da mucosa nasal e das alterações hormonais da gravidez sobrepõe-se, contribuindo para o agravamento da rinite alérgica.⁴⁶

A abordagem terapêutica da rinite alérgica na gravidez é semelhante à preconizada para a população geral. O pilar do tratamento desta patologia são os corticoides intranasais e os anti-histamínicos.⁴⁷ Porém, antes de iniciar qualquer terapêutica, a evicção dos alergénios específicos conhecidos deve ser efetuada.⁴⁴ Embora a informação existente sobre a segurança destes fármacos na gravidez seja escassa, os dados existentes sobre os CI, usados na asma, são muito tranquilizadores, permitindo deduzir que os corticoides intranasais são igualmente seguros na grávida.⁴⁷ Alhussien *et al.* refere que o furoato de fluticasona, a mometasona e a budesonida podem ser usados com segurança no tratamento da rinite, sendo a budesonida o fármaco preferencial.⁴⁸ Os anti-histamínicos H₁ de primeira e segunda geração podem ser prescritos a grávidas com sintomas nasais leves, mal controlados. Existem poucas evidências que justifiquem o uso destes fármacos na gravidez, visto que são menos eficazes no alívio da congestão nasal e rinorreia, comparativamente com os corticoides intranasais.²² No entanto, quando necessário, os anti-histamínicos H₁ de segunda geração, como a loratadina e a cetirizina, são os mais recomendados na grávida, pois têm menor efeito sedativo e menos efeitos adversos colinérgicos. Devem ser usados após o 1.º trimestre, por precaução.⁴³

Segundo a Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, a imunoterapia específica com extratos alergénicos é o único tratamento disponível capaz de modificar o curso da doença alérgica. Esta terapêutica tem por objetivo melhorar a qualidade de vida do doente, aliviando os sintomas alérgicos, refratários à terapêutica médica otimizada. Na grávida, em particular, a imunoterapia não deve ser iniciada, contudo, pode ser mantida se a mulher já estiver sob uma dose de manutenção bem tolerada antes de engravidar. Tal como todas as terapêuticas na gravidez, deve-se avaliar sempre os riscos e benefícios de manter ou descontinuar a imunoterapia via subcutânea. Regra geral, recomenda-se que a imunoterapia via sublingual seja descontinuada e o aumento de doses é contraindicado na gravidez.⁴⁹

Num estudo realizado em 2020, Wang *et al.* demonstrou que a irrigação nasal com uma solução salina hipertónica reduziu significativamente a necessidade da toma diária de

anti-histamínicos, sendo considerada uma alternativa eficaz e segura aos fármacos no controlo sintomático da rinite, particularmente da rinite alérgica.⁵⁰

As principais recomendações e efeitos adversos perinatais dos fármacos mais utilizados no tratamento da rinite gestacional e alérgica na grávida encontram-se resumidos na Tabela 2.^{22,44}

Tabela 2 – Recomendações e segurança dos fármacos usados no controlo da rinite gestacional e alérgica na gravidez.

Fármacos	Recomendações	Efeitos adversos perinatais
Descongestionantes nasais		
<ul style="list-style-type: none"> – Oximetazolina – Pseudoefedrina – Fenilefrina 	<ul style="list-style-type: none"> – A oximetazolina é o descongestionante tópico mais usado na gravidez; – A pseudoefedrina pode ser recomendada após o 1.º trimestre. 	<ul style="list-style-type: none"> – A via oral é contraindicada no 1.º trimestre; – Risco de pé boto e malformações do olho e ouvido com a fenilefrina; – Risco de gastrosquisis, microsomia hemifacial e atresia intestinal com a pseudoefedrina.
Corticoides intranasais		
<ul style="list-style-type: none"> – Furoato de fluticasona – Mometasona – Budesonida 	<ul style="list-style-type: none"> – A budesonida é o fármaco de eleição; – Podem ser usados na rinite medicamentosa. 	<ul style="list-style-type: none"> – O elevado número de estudos tranquilizadores sobre os CI fundamentam a segurança dos corticoides intranasais.
Anti-histamínicos orais		
<ul style="list-style-type: none"> – Loratadina – Cetirizina 	<ul style="list-style-type: none"> – Usados, de preferência, após o 1.º trimestre. 	<ul style="list-style-type: none"> – Sem aumento do risco de complicações perinatais ou malformações congénitas.
Imunoterapia específica com extratos alérgicos		
	<ul style="list-style-type: none"> – Não deve ser iniciada durante a gravidez, mas pode ser mantida, se boa resposta previamente; – A via sublingual deve ser descontinuada na gravidez. 	<ul style="list-style-type: none"> – Por falta de dados, o seu uso, geralmente, não é recomendado durante a gravidez.

Legenda: CI – Corticoides inalados

3.2.4 Rinite Medicamentosa

A rinite medicamentosa é uma complicação possível da aplicação de fármacos tópicos na mucosa nasal, como a oximetazolina, durante um período excessivo, sobretudo sem prescrição ou orientação médica.⁴¹ Alguns dias após o início desta medicação pode surgir o efeito *rebound*, que consiste no agravamento da congestão nasal e rinorreia, devido à perda do tónus adrenérgico, provocado pelo próprio fármaco descongestionante. Seguidamente,

gera-se uma certa tolerância ao medicamento, sendo necessárias doses progressivamente mais elevadas (ou aplicações mais frequentes) para se obter o efeito desejado.¹⁰

A incidência desta patologia é particularmente superior na grávida, uma vez que a sintomatologia nasal decorrente da rinite gestacional é muito incomodativa, aumentando a necessidade do uso destes fármacos durante um período superior ao recomendado.⁴¹

O tratamento desta patologia implica a suspensão do descongestionante nasal e a introdução de um corticoide intranasal, por forma a aliviar a sintomatologia.⁴⁴

3.3 Patologia Respiratória do Sono

A patologia respiratória do sono abrange um conjunto de doenças caracterizadas, essencialmente, por padrões respiratórios anormais (apneias e hipopneias) ou por perturbações nas trocas gasosas (hipóxia) durante o sono.⁵¹

De acordo com a mais recente edição da *International Classification of Sleep Disorders*, a patologia respiratória do sono divide-se em 4 categorias. Considera-se, neste grupo de doenças do sono, a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), a síndrome da apneia central do sono, a síndrome da hipoventilação relacionada com o sono e a síndrome da hipoxémia relacionada com o sono.⁵² Destas, a SAOS é a mais prevalente na população geral, com particular importância na mulher grávida, pelo seu impacto cardiovascular, respiratório e metabólico.⁵³

3.3.1 Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

A SAOS define-se pela presença de interrupções intermitentes do fluxo de ar durante o sono, que podem ser totais (apneias) ou parciais (hipopneias), devido ao colapso repetido da via aérea superior.⁵³ Os sinais e sintomas típicos desta patologia são a sonolência diurna excessiva, astenia, insónia, roncopatia ruidosa frequente e apneias testemunhadas. Nos indivíduos com SAOS, os antecedentes pessoais muitas vezes revelam patologia crónica, como a hipertensão arterial, doença coronária, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e, por vezes, disfunção cognitiva.⁵² Existem vários fatores de risco associados à SAOS estabelecidos para a população geral, nomeadamente o sexo masculino, idade avançada, obesidade, raça negra, anomalias craniofaciais e tabagismo. A associação destes fatores com as comorbilidades supramencionadas, aumenta significativamente o risco de SAOS.⁵⁴

A escala de sonolência de Epworth, o questionário Berlim e STOP-BANG (*Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck*

circumference, e *Gender*) são ferramentas utilizadas nos indivíduos com suspeita de SAOS, por forma a identificar sintomas e fatores de risco. Estes questionários são úteis no rastreio desta patologia, porém, como têm baixa especificidade, não devem ser usados para diagnóstico.⁵⁵

O exame recomendado na confirmação do diagnóstico e determinação da gravidade da SAOS é a polissonografia. O índice apneia/hipopneia (IAH) é um parâmetro da polissonografia calculado a partir do número de apneias (cessação do fluxo de ar por 10 ou mais segundos, acompanhado por despertar noturno ou dessaturação da oxihemoglobina) e de hipopneias (redução do fluxo de ar por 10 ou mais segundos, acompanhado por despertar noturno ou dessaturação de oxihemoglobina) registados por hora de sono.⁵⁴ Assim, perante uma suspeita clínica, um IAH igual ou superior a 5 confirma o diagnóstico de SAOS. Este pode ser igualmente estabelecido na presença de um IAH igual ou superior a 15, na ausência de sintomas ou patologia médica pré-existente.⁵²

De acordo com os valores do IAH, a SAOS pode ser classificada em leve, moderada e grave. Desta forma, um valor de IAH situado entre 5 e 15 define a SAOS como leve; um IAH entre 15 e 30 classifica a doença como moderada; por fim, um IAH igual ou superior a 30 define a doença como grave.⁵⁴

Apesar de ser frequente na gravidez, a SAOS permanece subdiagnosticada, possivelmente devido à heterogeneidade da apresentação clínica e à falta de ferramentas validadas, capazes de identificar as grávidas em risco de desenvolver a doença.⁵⁶ Facco *et al.* refere que o questionário de Berlim, quando usado nas grávidas, tem baixa sensibilidade e especificidade (de 39% e 68%, respetivamente). Paralelamente, nestas mulheres, a escala de sonolência de Epworth tem uma sensibilidade de 36% e uma especificidade de 77%.⁵⁷ Estes valores evidenciam a assimetria das manifestações clínicas de SAOS entre as mulheres grávidas e os homens (por exemplo, as mulheres referem menos roncopatia e mais astenia).⁵³ Utilizando as ferramentas disponíveis (questionário Berlim, escala Epworth e polissonografia), Antony *et al.* pressupõe que a prevalência de SAOS na gravidez é de 4,9%.⁵⁵ Todavia, é importante salientar que este valor oscila consoante as características da população estudada, os critérios de diagnóstico considerados e a idade gestacional das grávidas, reforçando que a verdadeira prevalência de SAOS na grávida permanece ainda desconhecida.¹¹

Os fatores de risco para SAOS na gravidez são a idade gestacional (destacando-se o 3.º trimestre), a idade materna avançada, a obesidade, a hipertensão arterial crónica e a roncopatia frequente (prévia ou induzida pela gravidez).⁵⁴ Com vista a desenvolver um método de rastreio eficaz nas grávidas, Facco *et al.* propôs que, na maioria dos casos, esta patologia pode ser identificada utilizando 3 fatores, nomeadamente a idade materna, o índice de massa corporal e a presença de hipertensão arterial crónica.⁵⁷

As grávidas com suspeita de SAOS e com um teste de rastreio positivo, podem realizar uma polissonografia, com o intuito de confirmar o diagnóstico.⁵⁵ Após esta confirmação, consideram-se duas situações possíveis: SAOS crónica (pré-existente à gravidez) ou SAOS gestacional (mulher que desenvolveu a doença durante a gravidez).⁵⁴

3.3.1.1 Evolução na gravidez

A SAOS é mais prevalente nas grávidas devido às alterações anatómicas e hormonais a que são sujeitas durante este período.⁵³

O aumento progressivo do útero, a elevação do diafragma e o relaxamento dos músculos torácicos modificam a forma e complacência da caixa torácica, induzindo alterações ventilatórias. Os elevados níveis de estrogénios e progesterona contribuem, não só para as alterações na ventilação, como também para o edema da mucosa nasofaríngea que, consequentemente, provoca um estreitamento da via aérea superior e o aumento da resistência do fluxo aéreo. Estas modificações fisiológicas, já conhecidas, contribuem para o desenvolvimento de roncopatia na grávida saudável. A prevalência deste sintoma aumenta ao longo da gravidez, sendo mais evidente no 3.º trimestre (16 a 25%).⁵⁸

Nesta perspetiva, as mulheres com SAOS crónica sofrem, habitualmente, um agravamento da patologia durante a gravidez, particularmente no 3.º trimestre. Paralelamente, as mulheres saudáveis que desenvolvem SAOS gestacional, geralmente, apresentam antecedentes de roncopatia prévia à gravidez. Esta roncopatia é potenciada pela exacerbação da obstrução da via aérea superior, condicionada pela gravidez, provocando apneias e hipopneias nestas mulheres.⁵⁴

3.3.1.2 Impacto na gravidez

Atualmente, não existe consenso na comunidade científica sobre o impacto da SAOS na grávida. Li *et al.* relaciona esta patologia com elevado risco de complicações perinatais, como a diabetes gestacional, patologia hipertensiva da gravidez (hipertensão induzida pela gravidez, pré-eclâmpsia e eclâmpsia) e PPT.¹² Bourjeily *et al.* obteve resultados semelhantes, acrescentando que, comparativamente com grávidas saudáveis, as mulheres com SAOS apresentam maior risco de prolongamento do período de internamento na maternidade e de admissão na unidade de cuidados intensivos, independentemente da presença de outras comorbilidades. O autor sugere que isto ocorre devido a uma maior incidência de complicações relacionadas com a gravidez nestas mulheres.⁵⁹ Num estudo de coorte prospetivo, Facco *et al.* relaciona a gravidade desta patologia, no início da gravidez,

com a incidência de diabetes gestacional. Assim, quanto mais severa for a SAOS nestas mulheres, maior o risco de desenvolver diabetes gestacional no último trimestre de gravidez.⁵¹

Robertson *et al.* propõe uma possível explicação para o aumento do risco de complicações materno-fetais associadas à SAOS. O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal é o responsável pela coordenação dos níveis de *stress*, através da libertação de cortisol. A atividade deste eixo ocorre conforme o ritmo circadiano.¹¹ As apneias e hipopneias repetidas produzem um estado de hipóxia intermitente e fragmentação do sono (despertares noturnos frequentes) que provoca a ativação do sistema nervoso simpático, com libertação de adrenalina e cortisol.¹² Por conseguinte, esta ativação simpática desregula o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal que, conseqüentemente, proporciona o aumento do *stress* oxidativo e a instituição de um estado pró-inflamatório na grávida.¹¹

A ativação do sistema nervoso simpático pode, por sua vez, desencadear variações na pressão arterial, perturbações na homeostasia da glicose e indução de resistência periférica à insulina.¹² Também a hipóxia intermitente afeta a atividade das células beta pancreáticas. Estes mecanismos esclarecem o desenvolvimento da patologia hipertensiva e diabetes gestacional na grávida com SAOS.⁵⁶ O aumento da incidência de PPT espontâneo nas grávidas com SAOS deve-se, maioritariamente, ao estado pró-inflamatório característico desta condição.¹²

Por sinal, Bublitz *et al.* infere que, nas grávidas com SAOS, o sexo fetal influencia o desenvolvimento de complicações perinatais.⁶⁰ Artigos publicados anteriormente avaliaram a associação entre o sexo fetal e o desenvolvimento de complicações, mas não no contexto de patologia respiratória do sono.⁶¹ Assim, as grávidas com fetos do sexo masculino têm uma maior incidência de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, PPT e prolapso do cordão umbilical.⁶¹ Os mecanismos fisiopatológicos que explicam o aparecimento destas complicações não estão bem estabelecidos. Posto isto, o autor propõe que níveis reduzidos da *Pregnancy-Associated Plasma Protein A* no sangue correlacionam-se com patologia obstétrica considerável. Nas gestações de fetos do sexo masculino observam-se, geralmente, níveis mais baixos desta proteína, comparativamente com o sexo feminino. Também as grávidas com SAOS possuem baixos níveis de *Pregnancy-Associated Plasma Protein A*, em comparação com grávidas saudáveis. Assim, Bublitz *et al.* pressupõe que as grávidas com SAOS e com fetos do sexo masculino têm maior risco de desenvolver complicações perinatais. Este artigo é pioneiro na identificação do sexo fetal como potencial fator de risco para SAOS na gravidez. O autor reforça que é necessário aprofundar este tema e determinar a sensibilidade e especificidade do uso do sexo fetal no rastreio de SAOS na grávida.⁶⁰

Reyes-Zúñiga *et al.* estudou os efeitos desta patologia no feto, concluindo que a SAOS materna se associa a recém-nascidos de baixo peso, mesmo após eliminar o efeito de outros fatores como a obesidade, o sexo fetal e a raça. Os autores sugerem que, nestes

casos, o BPN é influenciado pela redução da perfusão de oxigênio na placenta, devido à hipoxemia intermitente, decorrente das apneias e hipopneias.⁵³

Da mesma forma, Bassan *et al.* avaliou a influência da SAOS materna na incidência de complicações fetais, como anomalias no desenvolvimento neurológico fetal e recém-nascidos de baixo peso, LIG e com baixo índice Apgar (inferior a 7), ao primeiro e quinto minutos. Por sinal, os resultados obtidos negaram a existência de complicações no feto de grávidas com esta patologia.¹³ Segundo esta perspectiva, outros autores rejeitam também qualquer associação entre esta patologia e o desenvolvimento de complicações materno-fetais.^{51,56}

Como a amostra era majoritariamente constituída por mulheres saudáveis e sem fatores de risco (obesidade, hipertensão arterial e roncopatia crônica), Bassan *et al.* presume que, noutros estudos, estes fatores poderiam ter contribuído, falsamente, para o aumento do risco de complicações.¹³ A obesidade e a SAOS têm consequências clínicas semelhantes, tais como a elevada resistência à insulina e *stress* oxidativo, pelo que a separação dos efeitos destas duas variáveis é, por vezes, muito difícil.¹²

3.3.1.3 Tratamento na gravidez

Uma das medidas simples que deve ser recomendada às grávidas com SAOS é a preferência pelo decúbito lateral esquerdo. Robertson *et al.* refere que dormir em posição de decúbito dorsal pode provocar uma redução de 20% do débito cardíaco e uma redução de 45% do fluxo sanguíneo para os membros inferiores, aumentando ainda o risco de hipotensão sintomática. Estas alterações explicam-se pelo aumento do tamanho do útero, sendo mais pronunciadas no último trimestre. Assim, relativamente ao decúbito lateral direito ou dorsal, o decúbito lateral esquerdo melhora o retorno venoso, o volume sistólico e o débito cardíaco, desde as 20 semanas de gestação.¹¹

Na população geral, o uso de equipamentos CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) é o tratamento de eleição para a SAOS moderada e grave.⁵⁴ A pressão positiva, ao normalizar o padrão respiratório noturno, previne o colapso da via aérea superior.⁵³ Desta forma, observa-se uma diminuição dos marcadores inflamatórios e do *stress* oxidativo e, conseqüentemente, uma melhoria da sintomatologia, do sono e da qualidade de vida destes doentes.⁵¹ Na grávida, o objetivo do tratamento com CPAP é manter um IAH normalizado (inferior a 5) ao longo de toda a gravidez. Contudo, não existe informação suficiente que comprove os seus benefícios e segurança na gravidez.⁵⁴ Os dados existentes referentes à segurança do tratamento na população geral podem ser extrapolados para a grávida, porém, o seu papel na prevenção de morbilidade materno-fetal é ainda desconhecido.⁵¹

Uma alternativa segura à CPAP, no tratamento da SAOS leve e moderada na grávida, são os aparelhos reposicionadores da mandíbula. Estes dispositivos são adaptados a cada indivíduo e o seu propósito é manter a via aérea permeável, puxando a mandíbula para a frente.⁵⁴

3.4 Hipertensão Pulmonar

3.4.1 Diagnóstico e classificação

A hipertensão pulmonar é uma patologia crónica, rara e heterogénea, caracterizada por uma elevação da pressão arterial na vasculatura pulmonar associada a um aumento da resistência vascular pulmonar. Esta doença é mais prevalente nas mulheres, particularmente em idade fértil, comparativamente com os homens.⁶²

Em 2018, na 6.^a edição da *World Symposium on Pulmonary Hypertension*, a classificação desta patologia foi reformulada, com base nas várias etiologias e nas características clínicas e fisiopatológicas (Tabela 3).^{62,63}

Tabela 3 – Classificação clínica da hipertensão pulmonar.

Grupo 1	Hipertensão arterial pulmonar
Grupo 2	Hipertensão pulmonar devido a doença cardíaca esquerda
Grupo 3	Hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar subjacente e/ou hipóxia
Grupo 4	Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica ou outras obstruções da artéria pulmonar
Grupo 5	Hipertensão pulmonar de causa desconhecida e/ou multifatorial

(Adaptado de *Beshay et al.*)⁶²

A sintomatologia associada a esta patologia é inespecífica e variável consoante a etiologia subjacente, nomeadamente a dispneia de esforço, angina, fraqueza, astenia, tonturas e síncope.⁶² Em situações avançadas, estes sintomas manifestam-se em repouso. Ao exame objetivo, pode-se auscultar um reforço do componente pulmonar do 2.º som, um 3.º som com origem no ventrículo direito, um sopro pansistólico de regurgitação tricúspide e um sopro diastólico de regurgitação pulmonar. A distensão da veia jugular, hepatomegalia, edema dos membros inferiores e extremidades frias são sinais indicativos de doença avançada.⁶⁴

O diagnóstico de hipertensão pulmonar é feito com base na clínica e nos exames complementares que confirmam a existência desta patologia, sendo a ecocardiografia

transtorácica e o cateterismo cardíaco direito (CCD) os mais importantes.⁶⁵ Perante uma suspeita clínica, a ecocardiografia transtorácica determina a probabilidade de existência de hipertensão pulmonar (baixa, intermédia ou alta) que, conseqüentemente, justifica a necessidade de confirmação por CCD. Nos doentes com probabilidade intermédia ou alta, uma pressão arterial pulmonar média igual ou superior a 20 mmHg, determinada por CCD, estabelece o diagnóstico.⁶⁶ Os exames recomendados na investigação etiológica desta patologia são as provas funcionais respiratórias e a tomografia computadorizada torácica, nos doentes com hipertensão pulmonar devido a doença pulmonar subjacente; e a cintigrafia de ventilação/perfusão pulmonar, que deve ser realizada em todos os doentes com suspeita de hipertensão pulmonar tromboembólica crónica.⁶⁵ As provas de esforço são igualmente úteis no diagnóstico e seguimento destes doentes, pois permitem a avaliação do grau de hipoperfusão dos pulmões, da capacidade funcional (classe funcional de *New York Heart Association* ou *World Health Organization*) e da resposta à terapêutica.⁶⁵

Na grávida com hipertensão pulmonar, a dispneia (de esforço e em repouso) e a fadiga são os sintomas mais prevalentes. Alguns sinais de insuficiência cardíaca direita, como a hepatomegalia, ascite e edema dos membros inferiores, podem ser difíceis de identificar. Visto que esta sintomatologia pode também estar presente na grávida saudável, o diagnóstico desta patologia na grávida é complexo. Contudo, a hipertensão pulmonar é, na generalidade dos casos, pré-existente à gravidez.⁶⁷ A ecocardiografia transtorácica e o CCD podem ser usados com segurança na grávida, na confirmação do diagnóstico e na avaliação de sinais precoces de insuficiência ventricular direita e da eficácia terapêutica. Os exames que requerem radiação ionizante, como a cintigrafia de ventilação/hipoperfusão, devem ser evitados até, pelo menos, às 12 semanas de gestação.⁶⁷

Apesar dos avanços recentes na abordagem desta patologia, esta permanece associada a elevada morbidade e mortalidade.⁶⁶

3.4.2 Hipertensão pulmonar na gravidez

Na grávida saudável, o sistema respiratório responde às alterações fisiológicas da gravidez com vasodilatação, mediada pela progesterona e estrogénios, e reperfusão de vasos sanguíneos.¹⁵ Como consequência, a resistência vascular pulmonar e sistémica decrescem, aproximadamente, 40%.¹⁴ Simultaneamente, o débito cardíaco aumenta progressivamente, até 30-50% no 3.º trimestre, principalmente devido ao aumento do volume sistólico.⁶⁸ O aumento do útero, e conseqüente elevação do diafragma, causa desvio do eixo cardíaco para a esquerda e dilatação das cavidades cardíacas, elevando também a frequência cardíaca.¹⁴

Porém, no contexto da hipertensão pulmonar, estes mecanismos compensatórios encontram-se significativamente comprometidos. Em termos fisiopatológicos, o aumento da

ação de vasoconstritores (tromboxano e endotelina-1) associado à diminuição da atividade de vasodilatadores (prostaciclina e óxido nítrico) explicam o aumento da pressão arterial pulmonar e da resistência vascular nesta patologia.¹⁵ Em resposta à vasoconstrição e à hipervolemia, observa-se uma elevação significativa da resistência vascular pulmonar e da pressão arterial pulmonar, que contribui para o agravamento desta patologia na gravidez, com insuficiência ventricular direita, potencialmente fatal.¹⁴

A gravidez nas mulheres com hipertensão pulmonar, independentemente da etiologia, associa-se a morbidade e mortalidade importante.¹⁴ Num estudo recente, Low *et al.* refere que a mortalidade materna associada a esta patologia é de 12%, inferior aos dados anteriores (30-56%). As causas de morte mais reportadas são insuficiência cardíaca descompensada, choque cardiogénico, enfarte agudo do miocárdio, morte súbita, hipertensão pulmonar descompensada, pré-eclâmpsia, infeção pulmonar e sépsis.⁶⁹ Pieper *et al.* suporta estes resultados, acrescentando o tromboembolismo pulmonar como outra causa de morte frequente nestas mulheres.⁶⁶

Low *et al.* refere que 58% dos recém-nascidos são prematuros e LIG.⁶⁹ Em 33% dos casos, a RCF ocorre no seguimento de hipoxémia, cianose e hematócrito elevado materno.⁷⁰ Por outro lado, a prematuridade deve-se, maioritariamente, a cesariana eletiva precoce, assegurando o bem-estar materno e fetal.⁶⁹

A hipertensão pulmonar nestas mulheres descompensa, mais frequentemente, a partir do 2.º trimestre de gravidez, sobretudo nas primeiras semanas após o parto. Assim, deduz-se que a principal causa deste agravamento não são as alterações fisiológicas inerentes à gravidez, mas o retorno ao estado pré-gravidez. No pós-parto, observa-se um aumento significativo da pré-carga, devido à descompressão da veia cava inferior pelo útero em contração, e um rápido aumento da resistência vascular pulmonar, do débito cardíaco e do volume sistólico. Estas alterações são mais graves nas doentes com função sistólica do ventrículo direito reduzida.⁶⁸

3.4.3 Tratamento na gravidez

Como a gravidez se associa a mau prognóstico nas mulheres com hipertensão pulmonar, esta é contraindicada.⁷¹ A importância da contraceção deve ser reforçada, recomendando-se o uso de progestativo isolado.⁶⁶ Contudo, se a mulher engravidar, a interrupção médica da gravidez deve ser sempre recomendada e realizada em centros especializados.⁷¹

Se a mulher decidir prosseguir com a gravidez, com consentimento dos riscos associados, esta deve ser vigiada mensalmente, por uma equipa multidisciplinar (médico cardiologista, obstetra, anestesista e neonatologista).⁷¹ O internamento hospitalar para

vigilância clínica, a partir do 2.º trimestre, é frequentemente recomendado, embora não haja evidência do seu benefício na diminuição da morbidade e mortalidade, comparativamente com o acompanhamento em ambulatório.⁶⁶

O repouso e a dieta com restrição de sal são recomendações simples, que podem ter algum impacto na qualidade de vida. A preferência pela posição de decúbito lateral deve ser aconselhada, por forma a aliviar a compressão da veia cava inferior exercida pelo útero.⁶⁶

Quando há indicação prévia para o uso de anticoagulantes, estes devem ser mantidos durante a gravidez. A placenta é permeável aos antagonistas da vitamina K, como a varfarina, e pode-se associar a hemorragia intracraniana fetal, pelo que o seu uso na grávida deve ser ponderado. A heparina de baixo peso molecular e a não fracionada não atravessam a placenta, pelo que podem ser usadas na grávida com maior segurança, sendo a heparina de baixo peso molecular o fármaco de eleição. Os níveis de heparina devem ser monitorizados regularmente, dado que as variações no volume plasmático e na taxa de filtração glomerular durante a gravidez podem alterar a dose necessária a administrar.⁶⁵

Os diuréticos são recomendados na presença de insuficiência cardíaca, sendo a furosemida o fármaco de eleição na grávida.⁶⁶

Segundo as recomendações da *European Respiratory Society*, o tratamento específico desta patologia inclui os análogos da prostaciclina (ou prostanóides), os antagonistas dos recetores da endotelina, os bloqueadores dos canais de cálcio e os inibidores da fosfodiesterase tipo 5.⁶⁴

Os prostanóides, como o epoprostenol, iloprost e treprostinil, são vasodilatadores pulmonares e antiagregantes plaquetares. Contudo, devido à escassa informação sobre a sua segurança, o epoprostenol e o treprostinil são os únicos fármacos recomendados na grávida. Os antagonistas dos recetores da endotelina, como o bosentan, têm um potente efeito vasodilatador e melhoram a capacidade funcional dos doentes com hipertensão arterial pulmonar. Todavia, são contraindicados na gravidez, devido ao seu efeito teratogénico. Os bloqueadores dos canais de cálcio, como a nefidipina e o diltiazem, reservam-se para as mulheres com hipertensão arterial pulmonar e boa resposta a testes de vasorreatividade (exposição a óxido nítrico, prostanóides ou adenosina durante o CCD). Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 permitem um efeito vasodilatador prolongado e podem ser usados na grávida, particularmente o sildenafil.⁶⁵ Se a mulher estiver sob terapêutica específica, Kiely *et al.* recomenda que o mesmo tratamento durante a gravidez seja mantido. No entanto, se estiver sob bosentan em monoterapia, este deve ser descontinuado imediatamente, no início da gravidez, e substituído por outro fármaco, como um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 isolado ou em associação com um prostanóide.⁷²

O parto vaginal apresenta vários riscos nestas grávidas, visto que as súbitas variações de volume durante as contrações são mal toleradas. Assim, nestes casos, a cesariana eletiva

é a melhor opção, e pode ser considerada a partir das 34 semanas de gestação. Pieper *et al.* recomenda que o internamento hospitalar seja prolongado até, no mínimo, 2 semanas após o parto, devido à elevada incidência de descompensação da patologia e mortalidade nesse período.⁶⁷

3.5 Transplante Pulmonar

O transplante pulmonar é uma opção no tratamento da doença pulmonar terminal ou da doença vascular pulmonar, refratária à terapêutica médica otimizada, como a doença pulmonar obstrutiva crónica e a fibrose quística. O sucesso desta terapêutica, devido aos recentes avanços tecnológicos nesta área, tem proporcionado um aumento do bem-estar e da esperança média de vida nestes doentes.⁷¹

Por sinal, uma porção crescente de mulheres em idade fértil, submetidas a transplante pulmonar, manifesta interesse em engravidar futuramente.⁷¹ Perante esta situação, estas devem ser aconselhadas sobre os riscos inerentes a uma gravidez após transplantação. O risco de rejeição de órgão é superior nos primeiros 3 a 6 meses após a cirurgia, pelo que a dose de imunossupressão deve ser mais elevada. Posteriormente, a dose é ajustada para níveis de manutenção, durante os 6 a 12 meses seguintes.⁷³ Assim, as mulheres devem ser aconselhadas a adiar a gravidez, no mínimo, 1 a 2 anos após o transplante, por forma a reduzir os riscos associados às altas doses iniciais de imunossupressores e avaliar melhor as complicações que possam surgir pela redução da dose destes fármacos.⁷⁴

Em 1991 foi criado o *National Transplantation Pregnancy Registry*, nos Estados Unidos da América, por forma a reunir todos os dados relativos à gravidez após transplantação.⁷⁵ O primeiro caso referente a uma gravidez, bem-sucedida, após transplante pulmonar, foi registado em 1996.¹⁶ No seu relatório publicado em 2017, registaram-se 41 gestações em 31 mulheres recetoras de transplante pulmonar.⁷⁵

Segundo Thakrar *et al.*, a incidência de partos de termo em mulheres com transplante pulmonar, é de 43%.⁷⁴ Não obstante, comparativamente ao transplante de outros órgãos sólidos, o transplante pulmonar relaciona-se a uma maior incidência de complicações e mortalidade.⁷⁶

A rejeição de órgão é a complicação mais importante nas mulheres transplantadas. A hipervolemia e as alterações no metabolismo, induzidas pela gravidez, afetam a absorção, distribuição e eliminação dos fármacos imunossupressores. Estas alterações influenciam os níveis séricos de imunossupressores ao longo da gravidez, aumentando a probabilidade de rejeição.⁷³ Segundo Thakrar *et al.*, a infeção, particularmente do trato respiratório, é também muito frequente (21%), possivelmente devido ao efeito da terapêutica imunossupressora. Tal como na grávida saudável, a espirometria na grávida transplantada é normal, portanto,

quando alterada, exige uma investigação direcionada à possibilidade de infecção ou rejeição.⁷⁴ Perante uma suspeita clínica, a biópsia por broncofibroscopia é um exame importante na deteção precoce da rejeição de órgão.⁷¹

Nos primeiros anos após o transplante, 85% dos doentes manifesta hipertensão e 39% desenvolve insuficiência renal, devido à nefrotoxicidade induzida pelos imunossupressores.⁷⁶ Como consequência da lesão renal nas grávidas, verifica-se um aumento do risco de pré-eclâmpsia, cuja incidência é superior na mulher transplantada (6 a 13%), em comparação com a população geral (2 a 7%).¹⁶ Paralelamente, Vos *et al.* refere que a incidência de PPT, RCF e aborto espontâneo é superior nestas grávidas, por motivos ainda desconhecidos.⁷³

O esquema terapêutico usado na gravidez considera fármacos menos tóxicos para o feto, como os inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporina), prednisona em baixa dose e azatioprina.⁷⁷ Todos os imunossupressores atravessam a placenta, pelo que o uso destes fármacos na gravidez permanece controverso, devido ao risco de malformações congénitas no feto.⁷³ Contudo, Divithotawela *et al.* afirma que este risco é semelhante ao da população geral (3 a 4%),¹⁶ reforçando a importância destes fármacos na prevenção da rejeição e mortalidade.

Por sinal, os imunossupressores usados durante a gravidez foram detetados no leite materno, contraindicando a amamentação.⁷³ Porém, verificou-se recentemente que as concentrações são relativamente baixas pelo que, devido aos seus benefícios para o lactente, alguns autores recomendam o aleitamento materno.⁷⁷

A vigilância rigorosa da função pulmonar e dos níveis séricos de imunossupressores durante a gravidez demonstra-se fundamental para o seu sucesso.⁷⁰ Devido às alterações no metabolismo e biodisponibilidade dos fármacos, esta monitorização deve ser alargada ao puerpério.⁷⁶

4 Conclusão

Com esta revisão da literatura foi possível concluir que as modificações fisiológicas inerentes à gravidez influenciam o agravamento da patologia respiratória crônica que, por sua vez, aumenta a incidência de complicações materno-fetais (Figura 1).

A asma evolui de forma imprevisível e variável durante a gravidez, devido à interação das hormonas com o sistema respiratório e imunitário. A distinção entre sintomas característicos da asma e sintomas fisiológicos da gravidez é complexa, pois a mulher pode manifestar dispneia ou sensação de aperto torácico ao longo da gravidez, sem ser considerado motivo de alarme. Na grávida, a asma, quando severa, aumenta a incidência de recém-nascidos de baixo peso e LIG. Paralelamente, as exacerbações graves associam-se a pré-eclâmpsia e, quando ocorrem no 1.º trimestre, a malformações congénitas fetais. Por sua vez, o uso de corticoides orais na gravidez, no tratamento das crises severas, aumenta o risco de diabetes gestacional e relaciona-se com maior incidência de PPT. Nas grávidas asmáticas verifica-se também uma elevada incidência de parto por cesariana e hemorragia perinatal, contudo, é ainda necessário clarificar a influência da asma nestas situações. As agudizações desta patologia e as complicações materno-fetais devem-se, maioritariamente, à suspensão da medicação durante a gravidez. Embora a evidência existente sobre o perfil de segurança dos fármacos na gravidez seja escassa, vários autores defendem que os benefícios da sua utilização superam os riscos supramencionados. Assim, as grávidas devem ser vigiadas regularmente, e a educação, tanto das grávidas como dos médicos, sobre a importância da adesão à terapêutica deve ser privilegiada.

A rinite gestacional, ainda que não complique diretamente a gravidez, pode exacerbar a patologia respiratória pré-existente na mulher. Sabe-se que é causada pela ação hormonal sobre o epitélio respiratório nasal, no entanto, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes necessitam esclarecimento. Alguns descongestionantes nasais orais aumentam o risco de malformações congénitas fetais, portanto devem ser usados com precaução na gravidez. Como a sintomatologia da rinite gestacional é muito incomodativa, o abuso de descongestionantes nasais tópicos pode exacerbar a congestão nasal e provocar rinite medicamentosa.

A rinite alérgica, tal como a asma, é muito frequente na mulher e apresenta uma evolução imprevisível ao longo da gravidez. A evidência sobre a segurança dos CI na grávida asmática fundamenta a segurança dos corticoides intranasais, usados na rinite alérgica. Por sinal, a irrigação nasal com solução salina hipertónica demonstrou ser uma alternativa eficaz aos anti-histamínicos na gravidez. A imunoterapia específica com extratos alérgicos não

deve ser iniciada durante a gravidez, contudo, o benefício de manter ou suspender esta terapêutica deve ser bem avaliado.

A SAOS na grávida evidencia uma tendência de agravamento, em resultado das modificações anatómicas induzidas pela gravidez, que condicionam o colapso repetido da via aérea superior. A prevalência da SAOS nesta população permanece desconhecida, devido à escassez de ferramentas de rastreio e diagnóstico validadas para a grávida. Por forma a avaliar o verdadeiro impacto da SAOS na gravidez, salienta-se a necessidade de mais estudos. O mesmo é recomendado na determinação do papel do tratamento com CPAP na diminuição de complicações materno-fetais.

O efeito deletério da hipertensão pulmonar é superior na grávida, comparativamente com o feto. A mortalidade materna associada a esta condição é ainda preocupante, sobretudo nas primeiras semanas após o parto. Ainda que contraindicada, algumas mulheres decidem prosseguir com a gravidez, pelo que o tratamento e vigilância da hipertensão pulmonar nestas situações demonstra-se fundamental.

Devido ao sucesso crescente do transplante pulmonar, observa-se um aumento progressivo de mulheres transplantadas que pretendem engravidar. Face a isto, recomenda-se o adiamento da gravidez para 1 a 2 anos após o transplante, por forma a prevenir a rejeição precoce do órgão. Apesar de atravessarem a placenta, vários autores defendem que a toma de imunossuppressores deve ser mantida durante a gravidez, de preferência os menos tóxicos para o feto.

Em suma, seria de enorme interesse realizar mais estudos neste âmbito, com amostras de maiores dimensões, de modo a aprofundar e esclarecer o impacto das diversas patologias respiratórias crónicas na gravidez, assim como o efeito do tratamento farmacológico na morbidade e mortalidade materno-fetal. Uma vez que alguns fármacos são contraindicados na grávida, o estudo de medidas não farmacológicas no tratamento das várias patologias seria relevante e inovador.

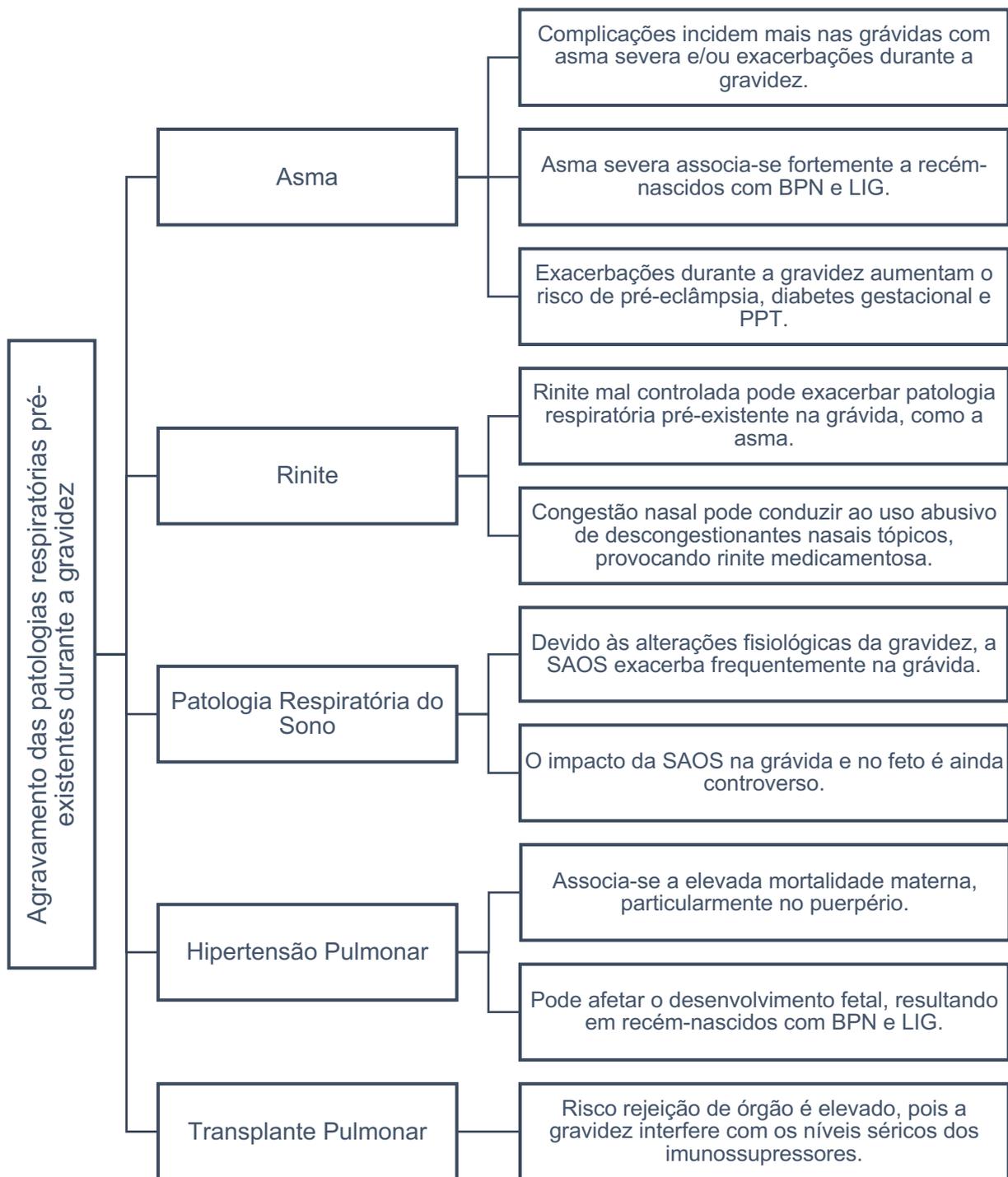


Figura 1 – Principais pontos-chave sobre o agravamento das patologias respiratórias pré-existentes durante a gravidez.

Legenda: BPN – baixo peso ao nascimento; LIG – leve para a idade gestacional; PPT – parto pré-termo; SAOS – Síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Referências Bibliográficas

1. Mehta N, Chen K, Hardy E, Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2015 Jul 1; 29(5): 598–611.
2. Lee SY, Chien DK, Huang CH, Shih SC, Lee WC, Chang WH. Dyspnea in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 56: 432–6.
3. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2013; 27(6): 791–802.
4. Annamraju H, Mackillop L. Respiratory disease in pregnancy. 2017.
5. Rey A, Jassem E, Chelminska M. Evaluation of asthma course in pregnancy. *Ginekologia Polska*. 2019; 90(8): 464–9.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
7. 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. *Clinical and Translational Allergy*. 2012; 2:15.
8. Labor S, Dalbello AM, Plavec D, Juric I, Roglic M, Pavkov Vukelic J, *et al*. What is safe enough – asthma in pregnancy – a review of current literature and recommendations. *Asthma Research and Practice*. 2018; 4 (1).
9. Morais-Almeida M, Loureiro C, Todo-Bom A, Nunes C, Pereira C, Delgado L, *et al*. Rhinitis prevalence and characterization survey in primary care centers of mainland Portugal – ARPA study. *Revista Portuguesa Imunoalergologia*. 2005; 13: 3-14.
10. Namazy JA, Schatz M. Diagnosing Rhinitis during Pregnancy. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2014; 14: 1-4.
11. Robertson NT, Turner JM, Kumar S. Pathophysiological changes associated with sleep disordered breathing and supine sleep position in pregnancy. *Sleep Medicine Reviews*. 2019; 46: 1-8.
12. Li L, Zhao K, Hua J, Li S. Association between sleep-disordered breathing during pregnancy and maternal and fetal outcomes: An updated systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2018; Vol. 9.
13. Bassan H, Uliel-Sibony S, Katsav S, Farber M, Tauman R. Maternal Sleep Disordered Breathing and Neonatal Outcome. 2016; Vol. 16.
14. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, Safdar Z, Wilson VJ, Hazmi M *al, et al*. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the pulmonary vascular research institute. *Pulmonary Circulation*. 2015 Jul 8; 5: 435-65.

15. Anjum H, Surani S. Pulmonary hypertension in pregnancy: A review. *Medicina (Lithuania)*. 2021; Vol. 57.
16. Divithotawela C, Chambers D, Hopkins P. Pregnancy after lung transplant. *European Respiratory Society*. 2015; 11: 291-5.
17. Direção-Geral da Saúde (DGS). Programa Nacional para as Doenças Respiratórias (PNDR). Novembro 2014.
18. Norma de Orientação Clínica da Direção-Geral da Saúde n.º 011/2017 de 26/06/2017. Asma – descrição, diagnóstico diferencial, comorbilidades e codificação. 2017.
19. Lopes C, Fonseca J, Moreira da Silva JP, Castel-Branco M. Óxido nítrico exalado: utilização clínica na Asma. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2005; 13: 7–17.
20. Mendes Z, Madeira A, Costa S, Inácio S, Vaz M, Teles Araújo A, *et al.* Avaliação do controlo da asma através do Asthma Control Test aplicado em farmácias portuguesas. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2010; 18(4): 313-30.
21. Wang H, Li N, Huang H. Asthma in Pregnancy: Pathophysiology, Diagnosis, Whole-Course Management, and Medication Safety. *Canadian Respiratory Journal*. Hindawi Limited; 2020.
22. Kwah JH, Stevens WW. Asthma and allergies in pregnancy. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019 Nov 1; 40(6): 414-7.
23. Popa M, Peltecu G, Gica N, Ciobanu AM, Botezatu R, Gica C, *et al.* Asthma in Pregnancy. Review of Current Literature and Recommendations. 2021 Mar; 16(1): 80-7.
24. Junqueira MSR, Sette CV, Sette CS, Souza JHK. Asthma and pregnancy: a comprehensive approach. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2014; 24(3).
25. 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. *Seminars in Immunopathology*. 2007; 29: 115-22.
26. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, *et al.* A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011; 118: 1314-23.
27. Abdullah K, Zhu J, Gershon A, Dell S, To T. Effect of asthma exacerbation during pregnancy in women with asthma: A population-based cohort study. *European Respiratory Journal*. 2020 Feb 1; 55(2).
28. Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *European Respiratory Journal*. 2013 May 1; 41(5): 1082-90.

29. Robijn AL, Brew BK, Jensen ME, Rejnö G, Lundholm C, Murphy VE, *et al.* Effect of maternal asthma exacerbations on perinatal outcomes: A population-based study. *European Respiratory Journal*. 2020 Oct 1; 6(4).
30. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, *et al.* The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 113(6): 1040-5.
31. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemièrre C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: Revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax*. 2015 Jul 1; 70(7): 647-52.
32. Chaiprom P, Sekararithi R, Tongsong T, Traisrisilp K. Pregnancy outcomes among women with intermittent asthma: A retrospective cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Jun 2; 18(12).
33. Mendola P, Laughon SK, Männistö TI, Leishear K, Reddy UM, Chen Z, *et al.* Obstetric complications among US women with asthma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013; 208(2): 127.e1-127.e8.
34. Ibrahim WH, Rasul F, Ahmad M, Bajwa AS, Alamliah LI, Arabi AM, *et al.* Asthma knowledge, care, and outcome during pregnancy: The QAKCOP study. *Chronic Respiratory Disease*. 2018 Nov 14; 16.
35. Kim S, Kim J, Park SY, Um HY, Kim K, Kim Y, *et al.* Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Nov 1; 136(5): 1215-1223.e6.
36. Murphy VE. Managing asthma in pregnancy. *Breathe*. 2015 Dec 1; 11(4): 259-67.
37. Gregersen TL, Ulrik CS. Safety of bronchodilators and corticosteroids for asthma during pregnancy: What we know and what we need to do better. *Journal of Asthma and Allergy*. 2013; 117-25.
38. Lamont RF, Jorgensen JS. Safety and Efficacy of Tocolytics for the Treatment of Spontaneous Preterm Labour. *Current Pharmaceutical Design*. 2019; 25(5): 577-92.
39. Pereira AM. As várias faces da rinite. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2021; 29(2): 81–3.
40. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Sa-Sousa A, Azevedo LF, Ferreira J, *et al.* Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) can be used to assess individual patients over time [document on the Internet]. *Clinical and Translational Allergy*; 2012. Available from: <http://www.ctajournal.com/content/2/1/16>
41. Orban N, Maughan E, Bleach N. Pregnancy-induced rhinitis. *Rhinology*. AMC. 2013; 51: 1-9.
42. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, *et al.* Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: A

- PRACTALL report. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 70(5): 474-94.
43. Pali-Schöll I, Motala C, Jensen-Jarolim E. Asthma and Allergic Diseases in Pregnancy. *World Allergy Organization Journal*. 2009; 2(3): 26-36.
 44. Namazy JA, Schatz M. The treatment of allergic respiratory disease during pregnancy. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2016; 26: 1-7.
 45. Drazdauskaitė G, Layhadi JA, Shamji MH. Mechanisms of Allergen Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, Vol. 21. 2021.
 46. Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Treating allergic rhinitis in pregnancy. Safety considerations. *Drug Safety*. 1999; 20: 361–75.
 47. Caparroz FA, Gregorio LL, Bongiovanni G, Izu SC, Kosugi EM. Rhinitis and pregnancy: Literature review. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Elsevier Editor Ltda. 2016; 82: 105-11.
 48. Alhussien AH, Alhedaihy RA, Alsaleh SA. Safety of intranasal corticosteroid sprays during pregnancy: an updated review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018; 275: 325-33.
 49. Grupo de Interesse de “Alergénios e Imunoterapia” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia* . 2011; 19(4): 199-213.
 50. Wang Y, Jin L, Liu SX, Fan K, Qin ML, Yu SQ. Role of nasal saline irrigation in the treatment of allergic rhinitis in children and adults: A systematic analysis. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020 Jul 1; 48(4): 360-7.
 51. Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, Strohl AE, Gonzalez AB, Lim C, *et al*. Implications of sleep-disordered breathing in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014; 210(6): 559.e1-559.e6.
 52. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov 1; 146(5): 1387-94.
 53. Reyes-Zúñiga M, Torre-Bouscoulet L. Obstructive Sleep Apnea and Perinatal Risk. *Revista de Investigación Clínica*. 2016; 68: 281-5.
 54. Dominguez JE, Street L, Louis J. Management of Obstructive Sleep Apnea in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2018; 45: 233-47.
 55. Antony KM, Agrawal A, Arndt ME, Murphy AM, Alapat PM, Guntupalli KK, *et al*. Obstructive sleep apnea in pregnancy: Reliability of prevalence and prediction estimates. *Journal of Perinatology*. 2014; 34(8): 587-93.
 56. Joseph N, Shreeshaina S, Bhat SL, Gundi VK, Bharghav MHS, Shreyashree SBS. An assessment of risks associated with obstructive sleep apnea and its relationship with

- adverse health outcomes among pregnant women. A multi-hospital based study. *Advances in Respiratory Medicine*. 2020; 88(4): 327-34.
57. Facco F, Ouyang D, Zee PC, Grobman WA. Development of a pregnancy-specific screening tool for sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012 Aug 15; 8(4): 389-94.
 58. Facco FL, Parker CB, Reddy UM, Silver RM, Louis JM, Basner RC, *et al.* NuMoM2b Sleep-Disordered Breathing study: Objectives and methods. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015 Apr 1; 212(4): 542.e1-542.e127.
 59. Bourjeily G, Danilack VA, Bublitz MH, Lipkind H, Muri J, Caldwell D, *et al.* Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort. *Sleep Medicine*. 2017 Oct 1; 38: 50–7.
 60. Bublitz MH, Salameh M, Sanapo L, Bourjeily G. Exploring Fetal Sex as a Risk Factor for Sleep Disordered Breathing and Its Complications in Pregnancy. *Gender and the Genome*. 2020 Jan 1.
 61. Retnakaran R, Kramer CK, Ye C, Kew S, Hanley AJ, Connelly PW, *et al.* Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: The impact of having a boy. *Diabetes Care*. 2015 May 1; 38(5): 844-51.
 62. Beshay S, Ashrith G, Sandeep S. Evaluation, Diagnosis, and Classification of Pulmonary Hypertension. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2021; 17(2): 86-91.
 63. Galiè N, McLaughlin V, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2019.
 64. Singh N, Mullin CJ. Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Rhode Island Medical Journal*. 2021 Sep 1; 104(7): 30-35.
 65. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016 Jan 1; 37(1): 67-119.
 66. Pieper PG, Hoendermis ES. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Netherlands Heart Journal*. 2011 Dec 1; 19(12): 504-8.
 67. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, de Bonis M, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal*. Oxford University Press. 2018; 39: 3165-241.
 68. Običan SG, Cleary KL. Pulmonary arterial hypertension in pregnancy. *Seminars in Perinatology*. 2014; 38(5): 289–94.

69. Low TT, Guron N, Ducas R, Yamamura K, Charla P, Granton J, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in pregnancy – a systematic review of outcomes in the modern era. Vol. 11, Pulmonary Circulation. SAGE Publications Ltd. 2021.
70. Gonçalves M. Pregnancy and lungs. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2007; 13: 213-37.
71. Montani D, Günther S, Dorfmueller P, Perros F, Girerd B, Garcia G, *et al.* Pulmonary arterial hypertension. Vol. 8, Orphanet Journal of Rare Diseases. 2013.
72. Kiely DG, Condliffe R, Wilson VJ, Gandhi S, Elliot CA. Pregnancy and pulmonary hypertension: A practical approach to management. *Obstetric Medicine*. Royal Society of Medicine Press Ltd. 2013; 6: 144-54.
73. Vos R, Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Bellon H, Vanaudenaerde BM, *et al.* Pregnancy after heart and lung transplantation. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2014 Nov 1; 28(8): 1146-62.
74. Thakrar M, Morley K, Lordan JL, Meachery G, Fisher AJ, Parry G, *et al.* Pregnancy after lung and heart-lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014; 33(6): 593-8.
75. Radomski J, Moritz MJ, Serban Constantinescu CI, Kliniewski D, McGrory CH, Dawn Armenti MP, *et al.* Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation Transplant Pregnancy Registry International [document on the Internet]. 2017. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/11176903>
76. Wu DW, Wilt J, Restaino S. Pregnancy After Thoracic Organ Transplantation. *Seminars in Perinatology*. 2007; 31: 354-62.
77. Boulay H, Mazaud-Guittot S, Supervielle J, Chemouny JM, Dardier V, Lacroix A, *et al.* Maternal, fetal and child consequences of immunosuppressive drugs during pregnancy in women with organ transplant: a review. *Clinical Kidney Journal*. 2021 Jul 29; 14(8): 1871-8.