

Artigo de Revisão

ASMA NA GRAVIDEZ E SUA TERAPÊUTICA

Telma Marisa Domingues Nascimento¹

¹aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: telmanascimento@hotmail.com

Coimbra, Portugal

Orientadora: Dra. Sara Silva Freitas

Hospitais da Universidade de Coimbra

Setembro 2011

Agradecimentos

Agradeço à orientadora de mestrado Dra. Sara Freitas pelo seu apoio e disponibilidade na realização deste trabalho.

Índice:

Resumo	3
Abstract.....	6
Lista de abreviaturas	8
1 - Introdução	9
1.1 - Considerações gerais.....	9
1.2 - Mecanismos possíveis de influência da gravidez sobre a gravidade da asma.....	10
2 - Objectivos	11
3 - Epidemiologia.....	12
3.1 - Prevalência	12
3.2 - Morbilidade e mortalidade materna	12
3.3 - Morbilidade e mortalidade fetal	13
4 - Factores de risco.....	15
5 - Estratégia terapêutica.....	16
5.1 - Objectivos gerais para um controlo adequado da asma.....	16
5.2 - Objectivos para um controlo da asma materna	16
5.2.1 - Diagnóstico e abordagem preventiva	17
5.2.2 - Terapêutica farmacológica da asma durante a gravidez.....	18
6 - Fármacos utilizados na asma durante a gravidez	21
6.1 - Broncodilatadores agonistas beta-2.....	21
6.1.1 - Agonistas beta-2 miméticos de curta duração de acção (SABA)	21
6.1.2 - Agonistas beta-2 miméticos de longa duração de acção (LABA)	22
6.1.3 - Agonistas beta-2 miméticos intravenosos	24
6.2 - Broncodilatadores anticolinérgicos	24
6.3 - Glucocorticoides inalados (GCI)	25
6.4 - Metilxantinas	27
6.5 - Glucocorticóides orais	29
6.6 - Antagonistas dos receptores dos leucotrienos (ARLT).....	30
6.7 - Cromonas.....	31
6.8 - Imunomoduladores	32
6.9 - Novas terapêuticas	33
7 - Gestão de asma materna na gravidez.....	34
7.1 - Princípios gerais.....	34
7.2 - Monitorização da grávida asmática durante a gravidez	36
7.3 - Terapêutica da asma na gravidez de acordo com GINA.....	37
7.3.1 - Terapêutica no primeiro trimestre	37
7.3.2 - Terapêutica no segundo e terceiro trimestres da gravidez.....	39
7.4 - Terapêutica na crise e exacerbação da asma	41
7.5 - Terapêutica no parto	42
7.6 - Terapêutica da asma na amamentação.....	43
8 - Conclusão.....	43
9 - Referências bibliográficas	45

Resumo

Introdução:

O número de mulheres grávidas asmáticas tem vindo a aumentar. Inúmeras dúvidas e preocupações acompanham a futura mãe ao longo da gravidez, devidas essencialmente à utilização de terapêutica farmacológica nesse período. É neste contexto que surge o receio de complicações tanto para a grávida como para o feto, levando muitas vezes ao abandono da terapêutica farmacológica por receio de efeitos teratogénicos ou outros. No entanto, é indispensável um controlo adequado da asma na mulher grávida para prevenir que esta agrave durante a gravidez ou que ocorram exacerbações que possam originar complicações tanto para a mãe como para o feto.

Desenvolvimento

Inúmeros estudos recomendam a utilização de medicamentos durante a gravidez, apesar de estes poderem apresentar alguns efeitos secundários. Este trabalho teve como objectivo fazer uma revisão da bibliografia publicada relativamente à prevalência da asma na gravidez, aos mecanismos possíveis de influência da gravidez sobre a gravidade da asma, aos possíveis efeitos secundários da terapêutica utilizada na asma durante a gravidez e, principalmente, à terapêutica mais aconselhada para o tratamento da asma ao longo da gravidez, parto e amamentação. Toda esta revisão visa procurar ajudar o médico e a grávida asmática a conseguirem uma boa gestão da asma para que a gravidez ocorra sem complicações.

Conclusão

Pretende-se um controlo adequado da asma na gravidez, tendo sempre em conta uma abordagem médica multi-disciplinar com a interação de um obstetra e de um pneumologista. Essa abordagem deve explicar os riscos e benefícios da terapêutica à paciente grávida, permitindo assim uma gestão mais eficiente da asma de modo a evitar possíveis complicações tanto para a mãe como para o feto. Neste sentido, os corticosteróides inalados são, ainda hoje, a principal terapêutica farmacológica utilizada em mulheres grávidas e o salbutamol, a beclometasona e a budesonida são as moléculas mais estudadas e mais seguras.

Palavras-chave: asma, gravidez, terapêutica farmacológica.

Abstract

Introduction:

The number of pregnant women with asthma has been increasing. Many questions accompany the mother during pregnancy due primarily to the use of drug therapy in this period. It is in this context that the fear of complications or teratogenic effects for both the mother and the fetus often leads to abandonment of drug therapy. However, it is essential an adequate control of asthma in pregnant women to prevent it from getting worse during pregnancy or occurring exacerbations that can lead to complications for both mother and fetus.

Development:

Several studies recommend the use of drugs during pregnancy, although they may have some side effects. This work aims to review published literature on the prevalence of asthma in pregnancy, the possible mechanisms how pregnancy influences asthma severity, the possible side effects of therapy used in asthma during pregnancy and mainly which therapy is best suited for treatment of asthma during pregnancy, childbirth and breastfeeding. All this review seeks to reach out to pregnant women with asthma and accompanying physician in order to achieve a good management of asthma during pregnancy preventing complications.

Conclusion:

The aim is to reach an unfailingly adequate control of asthma during pregnancy, with a multi-disciplinary medical approach and the interaction between an obstetrician and a pulmonologist. This approach should explain the risks and benefits of therapy to the pregnant patient, allowing a more efficient management of asthma and thus avoiding possible complications for both mother and fetus. In this regard, inhaled corticosteroids are still the main drug therapy used in pregnant women. Salbutamol, beclomethasone and budesonide are the most studied and safer molecules.

Keywords: asthma, pregnancy, drug therapy.

Lista de abreviaturas:

ACAAI - American College of Allergy, Asthma and Immunology

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists

ARTL - Antagonistas dos receptores dos leucotrienos

BTS - British Thoracic Society

FDA - Food and Drug Administration

GINA - Global Initiative for Asthma

GCI - Glucocorticóides inalados

GCS - Glucocorticóides sistémicos

LABA - Agonistas beta-2 miméticos de longa duração de acção

NHLBI - National Heart, Lung, and Blood Institute

OTIS - Organization of Teratology Information Specialists

PEF - Peak Expiratory Flow

RCIU - Restrição de crescimento intra-uterino

SABA - Agonistas beta-2 miméticos de curta duração de acção

VEMS - Volume expiratório máximo no 1º segundo

1 – Introdução

1.1 - Considerações gerais

A asma brônquica é uma doença inflamatória crônica associada a hiper-reatividade das vias aéreas, com episódios recorrentes de obstrução reversível das mesmas, resultando em sintomas de dispneia, aperto torácico, tosse e sibilos. A asma é também uma das doenças crônicas mais comuns que frequentemente complica a gravidez, sendo mesmo a doença respiratória mais comum neste período. Tendo em conta que é necessário recorrer a medicamentos para tratar esta doença, torna-se também evidente a possibilidade de estes poderem causar efeitos secundários indesejáveis que poderão ser prejudiciais à mãe e ao feto. Aliás, algumas mulheres ao saber que estão grávidas optam por interromper ou diminuir a terapêutica da asma por medo de danos associados à administração dos medicamentos. Desta forma, deve existir uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos antes de os usar e informar e educar a grávida asmática [1].

1.2 - Mecanismos possíveis de influência da gravidez sobre a gravidade da asma

Uma série de reacções fisiológicas durante a gravidez pode afectar o curso da asma materna, incluindo alterações mecânicas e alterações hormonais. As alterações mecânicas no sistema respiratório incluem a expansão da caixa torácica e a pressão do útero sobre o diafragma no final da gravidez, que podem resultar em dispneia e que devem ser distinguidos funcionalmente da falta de ar que está relacionada com a asma. Além disso, a redução das vias aéreas, que resulta da diminuição da capacidade residual funcional durante a respiração corrente, pode levar a exacerbação da asma materna [2].

Em relação às alterações hormonais na gravidez, as pesquisas focam em particular os efeitos dos broncodilatadores que são induzidos por esteróides. Em estudos realizados em vários animais, o estradiol, o cortisol, a progesterona e a testosterona parecem potencializar o relaxamento da musculatura lisa das vias aéreas por estimulação dos receptores beta-adrenérgicos. Estes resultados parecem estar de acordo com observações clínicas realizadas em mulheres com asma em fase pré-menstrual ou na menopausa, em que há evidência de um alívio das exacerbações da asma severa através de injeções de progesterona e uma melhoria da função pulmonar através de uma terapia hormonal de substituição. No entanto, os estudos até agora realizados ainda não conseguiram demonstrar uma associação directa entre a redução da hiper-reatividade brônquica e os níveis de estradiol e progesterona em mulheres grávidas e em mulheres não grávidas cujos casos foram acompanhados ao longo dos seus ciclos menstruais. Estes resultados negativos podem estar relacionados com a pequena dimensão das amostras ou com o efeito competitivo de vários factores broncoconstritivos da gravidez ou outros factores como as prostaglandinas. A melhoria da asma durante a gravidez pode ser explicada por outros factores adicionais, como o cortisol livre, a relaxina, a hormona

Asma na gravidez e sua terapêutica

peptídica, que atingem concentrações mais elevadas durante a gravidez. Ou seja, não será uma única hormona que afectará o curso da asma durante a gravidez mas o efeito múltiplo de vários agentes, eventualmente competitivos. O aumento da progesterona na gravidez, que à partida parece melhorar a asma através do relaxamento do músculo liso das vias aéreas como visto atrás, tem também um efeito factor precipitante ou agravante da asma devido ao relaxamento do músculo liso do esfíncter esofágico inferior, que provoca refluxo, azia e indigestão em um terço das grávidas com asma [3].

Um estudo prospectivo demonstrou que as mulheres asmáticas grávidas de meninas tinham maior probabilidade de ter sintomas de asma durante a gravidez do que as mulheres com asma grávidas de meninos. Da mesma forma, o uso de medicação para a asma foi maior entre as mulheres com asma grávidas de meninas do que em grávidas de meninos [4].

2 – Objectivos

À gravidez está subjacente a ideia de que a maioria dos medicamentos tomados pela grávida pode atravessar a placenta e expor o feto aos seus efeitos farmacológicos e teratogénicos. Por outro lado, a cronicidade da asma pressupõe um tratamento farmacológico frequentemente diário. Desta forma, este artigo de revisão propõe-se reunir informações sobre a asma brônquica na grávida e sobre a terapêutica farmacológica mais aconselhada para o tratamento da mesma ao longo da gravidez, não descurando outros aspectos importantes como a prevalência da asma na gravidez, os mecanismos possíveis de influência da gravidez sobre o agravamento da asma, os possíveis efeitos secundários da terapêutica da asma na gravidez e a terapêutica mais aconselhada para o tratamento da asma no parto e na amamentação. Todos

estes aspectos visam ajudar o médico e a grávida asmática a conseguirem uma boa gestão da asma para que a gravidez decorra sem complicações.

3 – Epidemiologia

3.1 - Prevalência

A prevalência da asma brônquica tem aumentado em todo o mundo e cerca de 4-8% das mulheres grávidas sofrem de asma [5]. No entanto, dados recentes apontam para valores mais elevados e em muito semelhantes à prevalência de asma na idade da população geral em idade fértil (3-12%) [6].

A evidência actual sugere que há um duplo efeito da asma: ela pode alterar negativamente a evolução da gravidez e, inversamente, a gravidez pode alterar o estado clínico de uma mulher com esta doença [1]. Uma meta-análise de 14 estudos concluiu que durante a gravidez um terço das pacientes com asma apresenta uma melhoria da doença, um terço apresenta um agravamento dos sintomas e um terço permanece igual. Também é possível que a sensação frequente de bem-estar que é relatada durante a gravidez possa mascarar os sintomas e contribuir para um controlo insuficiente da doença neste período [7].

3.2 - Morbilidade e mortalidade materna

A taxa de hipertensão arterial induzida pela gravidez é de cerca de 7% e aumenta para o dobro nas mulheres com asma, especialmente nas formas "grave" e / ou "descontrolada". O mecanismo subjacente é desconhecido, sendo admitida como mais provável a hipótese que

considera que a asma aumenta a isquemia placentária, levando a uma libertação de radicais livres que vão actuar no endotélio provocando desequilíbrio na relação tromboxano (TXA₂) / prostaciclina [8].

Muitos autores [9] consideram existir um risco aumentado de pré-eclâmpsia na grávida asmática, enquanto outros referem não haver esse risco [10]. A presença de asma na mãe também foi associada a um aumento do risco de hemorragia pós-parto e da taxa de cesarianas. O aumento do risco de placenta prévia não foi confirmado pelos dados mais recentes mas o risco de depressão pós-parto pode aumentar segundo o mesmo autor [10].

3.3 - Morbilidade e mortalidade fetal

A restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) e baixo peso ao nascer são os efeitos mais referidos na literatura em filhos de mulheres asmáticas [9,10]. A asma mal controlada pode levar a um aumento do risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, cesariana, morte fetal intra-uterina, restrição de crescimento intra-uterino, malformações congénitas (por exemplo, ventricular e malformação do septo auricular, espinha bífida), bebés pequenos para a idade gestacional, pré-eclâmpsia, corioamnionite, índice de Apgar baixo, hipóxia do feto e diabetes gestacional. A asma mal controlada durante a gravidez pode ainda levar a risco de dificuldades respiratórias neonatais, isquemia cerebral fetal e paralisia cerebral [10].

As crianças expostas a asma materna descontrolada durante a gravidez têm maior probabilidade de desenvolver asma durante a vida [11]. Por outro lado, o controlo da asma materna permite diminuir os riscos de malformações congénitas, nascimento prematuro e complicações no parto [12].

Bracken e colaboradores seguiram prospectivamente 873 mulheres grávidas com asma e

Asma na gravidez e sua terapêutica

concluíram que o nascimento prematuro pode não estar relacionado com a gravidade da asma mas antes com a toma de glucocorticóides sistémicos (GCS) [13].

Numa revisão sistemática recente, Angelina Lim e colaboradores encontraram uma tendência, embora não significativa, de aumento da incidência de baixo peso ao nascer com doses crescentes de glucocorticóides inalados (GCI) após o controlo de factores como tabagismo e episódios de asma aguda [12].

Uma relação estatisticamente significativa foi estabelecida entre a diminuição do VEMS (volume expiratório máximo no primeiro segundo) durante a gravidez e o maior risco de prematuridade [14]. O mesmo autor já havia demonstrado em 1990, após a observação de um estudo coorte prospectivo de 352 mães com asma, uma ligação entre a redução do VEMS e a diminuição do peso à nascença, mas não com a prematuridade [15].

Blais e colaboradores, num estudo de exposição que incluiu beclometasona, budesonido e fluticasona, demonstraram que as mulheres que utilizaram mais de 1000 mg / dia de beclometasona no primeiro trimestre foram 63% mais propensas a ter um bebé com malformação congénita (músculo-esqueléticas e cardíacas) do que as que utilizaram uma dose inferior a 1000 mg / dia. No entanto, o segundo grupo não tinha um risco de malformações mais elevado do que as mães que não fizeram uso de GCS [12].

Na Suécia, Kallen e colaboradores demonstraram um pequeno aumento no risco de malformações (anomalias graves do coração, lábio leporino, fenda palatina e atresia anal) em 24 750 filhos de mães que tomavam medicação para a asma e encontraram um risco de mortalidade aumentado em 50% quando a mãe fazia terapêutica para a asma com 3 ou mais fármacos associados [16].

4 - Factores de risco

A presença de asma durante a gravidez pode ser um indício de asma no futuro filho (risco aumentado para um factor de 2 a 10), sendo igualmente identificados outros factores de risco, nomeadamente o tabagismo materno durante a gravidez [17]. Há, ainda, outras condições não totalmente comprovadas como o ganho de peso da mãe, a dieta materna durante o último trimestre, a toma de antibióticos ou acetaminofeno no final da gravidez que poderão contribuir para este facto [17, 18].

No que diz respeito ao potencial efeito protector da dieta materna durante a gravidez, vários estudos prospectivos de coortes acumulam evidências que poderão ser úteis na orientação das grávidas: uma dieta rica em vitamina D e zinco está associada a um risco reduzido de sibilância e asma em crianças nos seus primeiros cinco anos; uma dieta rica em peixes ou maçã poderia ter o mesmo efeito protector; uma diminuição no consumo global de ácidos gordos polinsaturados ω 3 (AGPI) (em peixes) e um aumento de consumo de ω 6 (PUFA) podem aumentar a frequência de doenças alérgicas por uma interferência directa na síntese de interleucinas pró-inflamatórias [19].

A cesariana é mencionada por alguns autores como um factor de risco para asma futura nas crianças filhas de mães asmáticas [18], hipótese que é contrariada por outros autores [20]. Um estudo de coorte norueguês muito recente demonstrou, no entanto, um aumento de risco de asma em 52% para o parto por cesariana [21]. O mecanismo deste aumento estará relacionado com uma menor colonização bacteriana das vias aéreas superiores e flora significativamente diferente no recém-nascido, com uma menor probabilidade de re-orientar a imunidade da criança com o perfil Th1. Uma criança muito pequena ou com peso muito elevado também tem um risco maior de asma futura [8].

5 – Estratégia terapêutica

5.1 – Objectivos gerais para um controlo adequado da asma

A inflamação na asma é impulsionada, em muitos casos, por um subconjunto de linfócitos T (células T *helper* tipo 2 ou células Th-2) produtoras de citocinas específicas, como as interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13), que estimulam e perpetuam a infiltração de células inflamatórias crónicas (por exemplo, eosinófilos e neutrófilos) que se encontram nas vias aéreas [1]. Deste modo, a gestão da doença deve incluir medicamentos anti-inflamatórios no controlo diário e medicamentos para alívio dos sintomas agudos, como por exemplo na reversão da broncoconstrição resultante de exacerbações [22].

Para controlo adequado da asma, a *Global Initiative For Asthma* (GINA) definiu 6 objectivos [22]:

1. Sintomas diários mínimos (≤ 2 vezes /semana);
2. Ausência de limitações nas actividades diárias (incluindo o exercício físico);
3. Ausência de sintomas nocturnos ou despertar causado pela asma;
4. Necessidade mínima de recurso a agonistas beta 2 (≤ 2 vezes/ semana);
5. PEF (*peak expiratory flow*) - Normal ou próximo do normal
6. Ausência de exacerbações.

5.2 – Diagnóstico e abordagem preventiva

Recomenda-se que todas as mulheres grávidas com asma, exceptuando as que têm doença mais leve, sejam seguidas pelo obstetra e pneumologista. A asma deve estar controlada na pré-concepção e a educação da paciente é de extrema importância para este fim. No caso de a asma não ser conhecida anteriormente, o início da gestão da asma na gravidez começa com um diagnóstico correcto. Para confirmar a contribuição da história clínica e exame físico, o médico pode contar com medidas repetidas do PEF, testes cutâneos de leitura imediata (Prick), espirometria e possivelmente com um teste de reversibilidade aos agonistas beta-2 de curta duração de acção. Os testes de provocação brônquica estão contra-indicados [23].

Em segundo lugar, o sucesso na gestão da asma materna dependerá, em parte, do entendimento da doença e do seu tratamento. Informação e educação são duas pedras fundamentais do tratamento não farmacológico, como por exemplo explicar a importância da eliminação do tabaco e de alergenios alimentares. É durante a gravidez que surge o momento ideal para tentar convencer a mãe a evitar alergenios domésticos. A eliminação desses alergenios é solicitada às mães asmáticas, especialmente no terceiro trimestre, ainda que sem fundamentos científicos, apesar de haver uma evidência bem estabelecida de passagem placentária de alergenios alimentares contidos em alimentos ingeridos pela mãe. De reforçar que a interrupção do tabagismo materno é fundamental [24].

5.3 – Terapêutica farmacológica da asma durante a gravidez

Várias *guidelines* têm destacado a importância de otimizar o uso de medicamentos para a asma durante a gravidez, designadamente as criadas pelas seguintes sociedades internacionais: *Global Initiative for Asthma* (GINA) [22]; *British Thoracic Society* (BTS), *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e *American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI) [13].

O objectivo do tratamento farmacológico da asma em mulheres grávidas é garantir a PaO₂ mais alta e estável quanto possível, isto é, superior ao seu valor antes da gravidez (devido a hiperóxias fisiológicas relacionadas com a progesterona) e um gradiente alvéolo-arterial abaixo de 20-25 mmHg. Dado que a afinidade da hemoglobina fetal pelo oxigénio é maior, a curva de dissociação da hemoglobina é mais linear do que sigmoide e uma ligeira queda na PaO₂, sem retenção tecidual através da mãe, pode levar rapidamente à hipóxia fetal. O gradiente alvéolo-arterial seria o teste mais sensível. As gasometrias não são realizadas rotineiramente para o acompanhamento da gravidez de mães com asma e devem ser considerados apenas em casos de asma "difícil" não controlada ou se o estado fetal for uma preocupação para o médico. No entanto, a hipóxia não é provavelmente o único mecanismo de sofrimento fetal: depois de analisar fragmentos de placenta de mães com asma, tem-se mostrado uma diminuição no volume, comprimento e vascularização das vilosidades placentárias que parece ser proporcional à gravidade da asma [25].

Qualquer asma persistente, parcial ou não completamente controlada é susceptível de diminuir por isso mesmo a PaO₂ materna mínima e de aumentar o gradiente alvéolo-arterial.

A terapêutica de base com GCI será sempre a mais indicada, dado que o risco potencial teratogénico dos GCI foi largamente suplantado pelo risco de hipoxémia. Assim, as mães com asma que estejam parcialmente controladas ou não controladas devem efectuar um aumento

Asma na gravidez e sua terapêutica

da terapêutica. Uma vez alcançado o controlo da asma e estabilizado por vários meses (três meses), uma redução da dose ou mesmo a descontinuação de certos fármacos pode ser considerada sob monitorização cuidadosa e gradual [26]. Ainda assim, Chambers e seus colaboradores revelaram que 39% das mulheres interrompem ou reduzem os seus medicamentos para a asma durante a gravidez. Desta forma, reforça-se a ideia de que devem ser sempre explicados os riscos e benefícios esperados do tratamento e da abordagem gradual a ser seguida [13].

Uma crise de asma aguda durante a gravidez, se tratada precocemente, é improvável que venha a ter um efeito sério sobre a gravidez, parto ou saúde de uma criança recém-nascida [13].

Noutro estudo foi revelado que quase dois terços das mulheres grávidas com asma se encontravam sub-tratadas acima dos 3 meses de gravidez [13]. Estes regimes sub-terapêuticos podem ser explicados, em parte, pelo facto dos médicos basearem a sua prescrição em categorias de risco fetal definidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) [13].

Asma na gravidez e sua terapêutica

De uma forma muito geral, a FDA atribui aos fármacos as seguintes categorias:

Tabela 1 - Definição de 5 categorias de fármacos com base no seu risco de teratogenicidade segundo a FDA

Categoria A	Estudos controlados em mulheres grávidas não demonstraram riscos para o feto no primeiro trimestre, não havendo evidência de risco nos trimestres seguintes. A possibilidade de dano fetal parece remota.
Categoria B	Estudos em animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos controlados em grávidas, ou estudos em animais demonstrando um efeito adverso. Estudos controlados em grávidas não demonstraram esse risco.
Categoria C	Estudos em animais não indicam risco para o feto e não existem estudos controlados em grávidas, ou não existem estudos animais ou humanos. O medicamento deve ser usado apenas se os potenciais benefícios justificarem o risco potencial para o feto.
Categoria D	Existe a evidência de risco fetal humano, mas existem situações em que os benefícios podem prevalecer em relação ao risco (doenças graves ou que põem em perigo a vida, em que outros fármacos são ineficazes ou têm um risco superior).
Categoria X	Existe um risco definitivo baseado na experiência humana ou em estudos animais e os riscos prevalecem sobre os benefícios da grávida. O medicamento está contra-indicado na grávida ou mulher fértil.
NR	Não classificado.

Adaptado de Bracken e colaboradores [13]

Esta esquematização em categorias de risco FDA na gravidez pode causar relutância do médico em avaliar riscos e benefícios de medicamentos para o tratamento da asma. Por exemplo, em fármacos classificados na categoria "C" não se tem em conta as formas de administração, potencial de farmacocinética e alterações farmacodinâmicas que ocorrem durante a gravidez [13]. Até à data, nenhuma medicação para a asma é rotulada na categoria "A" e apenas um glucocorticoide inalado (budesonido) é rotulado na categoria "B" [3].

No entanto, o risco de danos no feto no caso de se tratar de uma mulher grávida com asma grave ou cronicamente sub-tratada é superado pelo risco de uso de medicamentos para controlo da asma.

É muito importante aconselhar as mulheres com asma sobre a necessidade de continuar a sua medicação durante a gravidez, para garantir um bom controlo da doença, dado que, em geral, os medicamentos utilizados para tratar a asma são seguros neste período [27].

Num estudo caso-controlo realizado no Reino Unido, não foi encontrado um risco aumentado de malformações congénitas em crianças de mulheres que receberam tratamento para a asma no ano anterior ou durante a gravidez [28].

A gravidade da asma durante a gravidez é semelhante à gravidade da mesma no ano anterior à gravidez se as pacientes mantiverem a medicação prescrita. Se interromperem a medicação, mesmo no caso de asma ser leve, é susceptível de se tornar significativamente mais grave [29].

6-Perfil de segurança de fármacos utilizados na asma durante a gravidez

6.1-Broncodilatadores agonistas beta-2

6.1.1-Agonistas beta-2 miméticos de curta duração de acção (SABA)

Os fármacos deste grupo mais utilizados são: o fenoterol, o salbutamol e a terbutalina.

A principal acção dos agonistas beta-2 traduz-se pelo relaxamento do músculo liso por estimulação do AMP cíclico, produzindo assim um antagonismo funcional à broncoconstrição.

Os SABA são o principal tratamento sintomático da asma e são muito utilizados como tocolíticos (via intravenosa) no trabalho de parto prematuro [27]. Todos os agonistas beta-2 de curta de curta duração de acção selectivos actualmente comercializados foram classificados na categoria de risco de "C" por parte da FDA [13].

Nenhuma associação significativa foi demonstrada entre as principais malformações congénitas ou efeitos perinatais adversos e a exposição a agonistas beta-2 de curta duração de

acção [27]. Um estudo prospectivo de 259 pacientes grávidas com asma que tomaram broncodilatadores em comparação com 101 pacientes grávidas com asma que os não administravam e 295 controlos não mostrou diferenças na mortalidade perinatal, anomalias congénitas, prematuridade, peso médio de nascimento, índices de Apgar ou complicações no parto [30]. Num outro estudo caso-controlo envolvendo 2.460 crianças expostas a agonistas beta-2 de curta duração de acção não foi encontrado nenhum risco aumentado de malformações congénitas nas crianças expostas [31].

No entanto, deve salientar-se que todas as pacientes com asma persistente exigem uma medicação de controlo, nomeadamente um corticosteróide inalado. Assim, enquanto o uso de beta-agonistas por si só parece ser seguro durante a gravidez, eles são mais frequentemente usados em conjunto com outros medicamentos e a sua utilização simultânea durante a gravidez pode confundir esses resultados. Por exemplo, um estudo referiu que o uso regular de agonistas beta-2 como medicação ocasional exigiu, posteriormente, maior necessidade de corticosteróides orais e recurso à urgência [1].

De referir também que a adição de salbutamol inalado parece ser bem tolerada num subgrupo de mulheres grávidas asmáticas seguidas prospectivamente num estudo coorte observacional que abrangeu 10 472 utilizadores regulares de salbutamol [32].

6.1.2 - Agonistas beta-2 miméticos de longa duração de acção (LABA)

Como exemplo deste grupo de fármacos há a salientar o salmeterol ou o formoterol.

Um estudo caso-controlo (381 casos e 4.121 controlos) mostrou uma associação significativa entre o uso materno de medicamentos broncodilatadores de longa duração de acção (durante o período peri-concepcional) e o risco de gastrosquise [33]. Um outro estudo em que foram

Asma na gravidez e sua terapêutica

utilizados broncodilatadores de longa duração, em monoterapia, não mostrou qualquer evidência de um efeito adverso sobre o crescimento fetal em humanos [1].

Os agonistas beta-2 de longa duração estão recomendados para serem administrados conjuntamente com corticosteróides inalados. De acordo com Mann e colaboradores, o salmeterol é seguro na gravidez [34]. Já em relação ao formoterol, embora existam alguns dados positivos sobre a sua segurança, estes são em pequeno número e, por esse motivo, há ainda reservas na sua utilização [35].

Um estudo multicêntrico, que incluiu a exposição de 190 mulheres grávidas a LABA, demonstrou um aumento no risco de malformações congénitas, parto pré-termo ou pré-eclâmpsia [36]. Por outro lado, num estudo caso-controlo com 156 crianças expostas a LABA não foi encontrado nenhum aumento do risco de malformações major [28].

Embora os dados sobre a utilização de associações de fármacos na gravidez sejam escassos, não há razões teóricas para que estas associações sejam mais prejudiciais do que esses mesmos fármacos utilizados em monoterapia.

Há alguns dados de segurança com a associação de salmeterol / fluticasona, mas estes são em pequenos números [37].

No momento do parto, o efeito relaxante dos LABA sobre a musculatura uterina é muito menos pronunciado se inalado, o que exige um cuidado acrescido devido a um possível aumento do risco de hemorragia pós-parto [33].

6.1.3 - Agonistas beta-2 miméticos intravenosos

Os agonistas beta-2 intravenosos são por vezes utilizados no tratamento de asma aguda severa. Contudo, estas drogas devem ser usadas com cuidado na mulher grávida devido ao risco de edema pulmonar, especialmente se forem utilizadas conjuntamente com corticosteróides sistémicos para acelerar a maturação fetal do pulmão [38].

6.2 - Broncodilatadores anticolinérgicos

Como exemplo destes fármacos temos o brometo de ipratrópio (anticolinérgico de curta duração de acção) e o brometo de tiotrópio (anticolinérgico de longa duração de acção). Estes fármacos são mal absorvidos através das membranas mucosas devido à sua baixa solubilidade lipídica. A ausência de teratogenicidade tem sido demonstrada tanto em animais como em humanos após a administração oral ou inalado. No entanto, não foram efectuados estudos específicos na gravidez e, por esse motivo, a sua utilização sistemática durante o primeiro trimestre da gravidez não é recomendada. Já na exacerbação da asma, se forem adicionados a agonistas beta-2 inalados, os benefícios clínicos estão bem documentados e são muito maiores do que um hipotético risco transgénico, mesmo no primeiro trimestre da gravidez [39].

6.3 - Glucocorticóides inalados (GCI)

Existem actualmente sete corticosteróides comercializados com indicação para o tratamento da asma: dipropionato de beclometasona, triamcinolonacetono, fluticasona, propionato de fluticasona, budesonido, mometasona e ciclesonida.

Os GCI têm uma ampla gama de acções no processo inflamatório, destacando-se a sua capacidade de prevenção, tratamento de sintomas, melhoria da função pulmonar, diminuição da hiperreactividade das vias aéreas e da exacerbação da asma.

OS GCI são os fármacos mais eficazes no controlo da inflamação das vias aéreas e a sua absorção sistémica após a inalação é mínima. Em termos comparativos, o budesonido inalado tem uma biodisponibilidade no pulmão de cerca de 34% da dose inalada e, uma vez absorvido, torna-se um esteróide sistémico fraco. Já a triamcinolona, a fluticasona, a ciclesonida, e a beclometasona apresentam níveis de concentrações plasmáticas baixos ou indetectáveis, quando medidos após inalação [13].

A *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS) refere ausência de efeito sobre o crescimento fetal pelo uso de beclometasona, budesonido ou fluticasona durante a gravidez, mesmo em doses elevadas. De referir também que, de acordo com os critérios definidos pela FDA, a todos os GCI foi atribuída a categoria "C" à excepção do budesonido, o único corticosteróide classificado na categoria "B". Acrescente-se que o uso do budesonido no início da gravidez não causou nenhum efeito clinicamente significativo sobre o crescimento fetal ou desenvolvimento de malformações [1].

A meta-análise de quatro estudos sobre o uso de GCI durante a gravidez não mostrou aumento na taxa de malformações major, parto pré-termo, baixo peso ao nascer ou hipertensão induzida pela gravidez [40]. Nenhuma associação significativa foi demonstrada

Asma na gravidez e sua terapêutica

entre as principais malformações congénitas ou resultados perinatais adversos e exposição a GCI [27].

Um estudo caso-controlo realizado no Reino Unido que incluiu 1.429 crianças expostas aos GCI não encontrou um risco aumentado de malformações congénitas [28].

Muitos estudos comparando a evolução da gravidez em mães asmáticas sob tratamento com GCI e mães não asmáticas apresentaram aumento de diversos riscos: aumento do risco de parto prematuro, redução do peso à nascença de 118g em média, aumento de taxa cesariana, hemorragia [38,41]. No entanto, nenhum desses estudos demonstrou qualquer aumento de risco quando comparados com um grupo de mães asmáticas que não administravam GCI.

Um risco ligeiramente maior de fissuras lábio-palatinas e atresia anal foram relatados num estudo envolvendo crianças nascidas de mães que administravam GCI [16]. No entanto, Blais e colaboradores, estudando 4561 gestações de mães asmáticas em três bases de dados canadianas, não encontraram qualquer aumento significativo no risco de malformação. Pelo contrário, a tendência foi para um risco menor mas que não foi significativo (excepto para doses acima de 1000 mg/dia de beclometasona ou equivalente). Ao comparar estas gravidezes com as de mães com asma não tratadas com GCI, os autores observaram uma diminuição significativa no risco de malformações no nascimento [43].

Em relação aos efeitos farmacológicos, os GCI parecem reduzir significativamente o risco de exacerbações durante a gravidez. Num estudo prospectivo de 504 mulheres grávidas com asma, verificou-se que as grávidas medicadas com GCI inalados tiveram quatro vezes menos probabilidade de sofrer uma exacerbação do que as mulheres não tratadas [38]. Um outro estudo realizado por Stenius-Aarniala e colaboradores, comprovou novamente que o tratamento com GCI mostrou diminuir o risco de uma crise de asma aguda e de exacerbações da asma na mulher grávida [41]. Apesar destas garantias, as mulheres reduzem o seu

Asma na gravidez e sua terapêutica

tratamento durante a gravidez, como foi mostrado pela análise de uma coorte de 112.171 mulheres grávidas, nas quais houve uma diminuição de 23% na administração de GCI durante o primeiro trimestre de gravidez [44].

Um outro ensaio randomizado controlado encontrou uma redução de 55% na taxa de readmissão nas urgências de mulheres grávidas com asma aguda que administravam beclometasona. O mesmo estudo referiu ainda que a fenda palatina era mais frequente em crianças de mães não asmáticas que tomaram corticosteróides sistêmicos durante o primeiro trimestre da gravidez [38].

Um estudo controlado randomizado, que incluía a administração de beclometasona inalada contra a administração de teofilina oral em mulheres com asma moderada durante a gravidez, não mostrou diferença nos resultados de uma ou mais exacerbações de asma, tendo a beclometasona inalada sido melhor tolerada [31].

O uso do budesonido isoladamente parece ainda melhorar a função da placenta de acordo com estudos da actividade enzimática da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase que normalmente assegura o catabolismo de glucocorticóides [42].

6.4 - Metilxantinas

Como exemplo destes fármacos temos a aminofilina, a bamifilina e a teoflina. O principal fármaco deste grupo para administração na grávida é a teofilina, havendo evidências que mostram que a teofilina é segura na gravidez [38].

Nenhuma associação significativa foi demonstrada entre as principais malformações congénitas ou resultados perinatais adversos e a exposição a metilxantinas [27].

As grávidas com asma requerem medição dos níveis séricos de teofilina para manter o

Asma na gravidez e sua terapêutica

controle da asma. Esta medição é recomendada pois a sua *clearance* pode ser reduzida em 20% a 35% durante o primeiro trimestre e uma vez que a ligação às proteínas plasmáticas diminui durante a gravidez, podendo traduzir-se num aumento dos níveis de fármaco livre [38].

A passagem placentária é fácil para as metilxantinas e há um risco real de acumulação no recém-nascido devido ao seu metabolismo imaturo. A teofilina tem ocupado há muito um lugar de destaque no tratamento básico da asma persistente, especialmente durante a gravidez [38].

No estudo De Kia Soong e colaboradores, as doentes que foram tratadas com teofilina de libertação prolongada tiveram mais exacerbações de asma que os controlos; no entanto, a gravidade da doença não foi tido em consideração [38].

Não há estudos que demonstrem qualquer risco de teratogenicidade significativa (apesar das dúvidas sobre malformações cardiovasculares), ou aumento de nados mortos [26]. No entanto, um risco de prematuridade aparece associado à teofilina, independentemente da gravidade da asma [13]. Triche e colaboradores encontraram um aumento do risco de pré-eclâmpsia em grávidas medicadas com teofilina [45]. No entanto, noutros estudos a teofilina foi associada a uma diminuição de incidência de pre-eclâmpsia [38].

Assim, se por um lado o uso de teofilina durante a gravidez em mães com asma parece apresentar pouco risco, desde que sejam observados os níveis terapêuticos (5 a 10 mg/l), por outro lado não parece existir vantagem sobre a beclometasona, quer em termos de VEMS ou de frequência das exacerbações, apresentando a teofilina mais efeitos secundários que os GCI [46].

Asma na gravidez e sua terapêutica

Não se justifica iniciar esta terapia durante a gravidez e é formalmente contra-indicado administrar bólus intravenoso numa exacerbação de asma em mulheres grávidas. Mas é legítimo continuar o tratamento com teofilina se esta estava a ser utilizada antes da gravidez sendo, no entanto, necessário controlar os seus níveis terapêuticos e assegurar a ausência de doença do refluxo gastroesofágico [46].

6.5-Glucocorticóides orais

Há muita literatura publicada mostrando que os glucocorticóides orais não são teratogénicos [27] e uma leve suspeição de que podem estar associados a maior risco de fissura de lábio e palato, no entanto vários estudos falharam ao tentar demonstrar esta associação durante o primeiro trimestre da gravidez, mas mesmo que esta se verifique, o benefício para a mãe e o feto com a utilização de glucocorticóides orais para o tratamento de uma doença eventualmente fatal justificaria o seu uso na gravidez [47].

Ao contrário do que acontece em experiências com animais, a heterogeneidade dos estudos em mulheres e as diferentes metodologias utilizadas não especificam o impacto da dose diária e da dose cumulativa, nem a duração do tratamento [48].

Um estudo usando glucocorticóides sistémicos demonstrou que o peso de crianças ao nascer apresentava uma diferença de 200 g em relação a um grupo controlo. No entanto, esta diferença não foi encontrada em crianças quando utilizada uma associação de corticosteróides inalados e broncodilatadores agonistas beta-2 [49].

A associação entre o uso de glucocorticóides orais e hipertensão na gravidez parece estar estabelecida [11]. Por outro lado, há muito se suspeita do aumento do risco de parto prematuro e pré-eclâmpsia após a exposição aos GCS, mas é difícil distinguir o efeito da

Asma na gravidez e sua terapêutica

própria doença do que é secundário ao seu tratamento. Os glucocorticóides orais podem aumentar também a frequência de diabetes gestacional [41].

O risco de neurotoxicidade com a administração de GCS utilizados no final da gravidez parece estar associado a longo prazo com um maior risco de leucomalácia e desenvolvimento neurocomportamental anormal. Esta neurotoxicidade não foi testada para os glucocorticóides orais (inalados menos ainda) usados para controlar a asma e é de salientar que estas moléculas têm uma menor capacidade de difusão através da barreira hemato-encefálica [50].

A prednisolona é extensivamente metabolizada pelas enzimas da placenta e apenas 10% atinge o feto, sendo o esteróide oral de primeira escolha para tratar a asma materna na gravidez [48].

6.6 - Antagonistas dos receptores dos leucotrienos (ARLT)

O montelucaste e o zafirlucaste são os principais fármacos deste grupo.

O risco de malformações durante a gravidez com a utilização de ARLT é desconhecido devido à ausência de estudos clínicos. Além disso, dada a falta de experiência clínica suficiente, estes fármacos, por prudência, são evitados na introdução de terapêutica durante o primeiro trimestre de gravidez e alguns autores recomendam mesmo substituí-los sistematicamente nesta fase por GCI. No segundo trimestre, principalmente quando acompanhada de rinite, o montelucaste pode ser associado ao tratamento se a asma não for totalmente controlada. No primeiro trimestre sugere-se utilizar apenas em casos de asma dificilmente controlada por outros medicamentos e que responderam muito bem a ARLT antes da gravidez [25].

Asma na gravidez e sua terapêutica

Num estudo prospectivo clínico controlado realizado na Califórnia, foram recolhidos dados entre as 26 e 32 semanas de gestação e 6 semanas pós-parto, em três grupos de grávidas distintas. Um grupo realizou terapêutica com SABA (n = 122), um segundo grupo realizou terapêutica com ARLT (n = 96, incluindo 74 com montelucaste) e, finalmente, o terceiro é um grupo-controlo composto por 346 mulheres grávidas sem asma. Os seus autores não encontraram um risco aumentado de aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, prematuridade ou RCIU. O mesmo estudo revelou também que a taxa de malformações foi maior no grupo com ARLT quando comparado com o grupo controlo, mas não na comparação com o outro grupo de mulheres com asma, concluindo-se que a teratogenicidade não pode ser atribuída exclusivamente aos ARLT com segurança [26].

Noutro estudo caso-controlo com 96 casos expostos a ARLT, não foi encontrado um risco aumentado de malformações major entre as mulheres com asma expostas a ARLT e as mulheres com asma que apenas tomaram agonistas beta [49].

De igual forma, Gluck e colaboradores também não encontraram um risco aumentado de malformações ou parto pré-termo em nove mulheres expostas a ARLT [51].

6.7 - Cromonas

O cromoglicato de sódio é o fármaco mais abordado deste grupo.

Nenhuma associação significativa foi demonstrada entre as principais malformações congénitas ou resultados perinatais adversos e exposição a cromonas [27].

Um estudo acompanhou 296 mulheres grávidas com asma expostas ao cromoglicato durante 10 anos e nenhuma toxicidade ou teratogenicidade foram referidas [52].

Asma na gravidez e sua terapêutica

Schatz e colaboradores realizaram um estudo com 151 parturientes expostas ao fármaco no primeiro trimestre e chegaram às mesmas conclusões [27].

Assim, embora o cromoglicato seja considerado seguro durante a gravidez, um estudo caso-controlo sugeriu a possibilidade de um pequeno aumento no risco de malformações do sistema músculo-esquelético [38].

6.8 - Imunomoduladores

Faz parte deste grupo o omalizumab, um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado.

Ainda não existem dados clínicos sobre o uso de omalizumab na asma alérgica classificada de moderada a grave na gravidez. Em animais, o grau de teratogenicidade está inserido na categoria “B” dos estudos da FDA [26].

O omalizumab pode ser administrado por via subcutânea na asma grave, nas situações com atopia demonstrada e que não respondem a outras terapias, apesar da sua segurança na gravidez não ter sido ainda estabelecida [53].

Em relação à imunoterapia específica, esta pode ser continuada durante a gravidez sem interrupção no primeiro trimestre, tendo em conta que vários estudos têm demonstrado segurança na manutenção deste tratamento [53], considerando particularmente o estudo que envolveu 81 mulheres indianas com asma expostas ao fármaco durante a gravidez [54]. No entanto, é recomendável não iniciar a imunoterapia durante a gravidez e não aumentar a dose para não causar reacções anafiláticas durante esse aumento [53].

6.9-Novas Terapêuticas

Muitas abordagens para antioxidantes têm sido exploradas, incluindo os suplementos de selênio, vitaminas E e C e do sistema de regeneração da glutathiona peroxidase (N-acetilcisteína). No entanto, a segurança desses tratamentos durante a gravidez não foi ainda não foi esclarecida [44].

Tabela 2 - Resumo dos riscos e benefícios dos diferentes tratamentos da asma ao longo da gravidez

	Riscos	Benefícios
Glucocorticóides sistêmicos	++	+++ (Exacerbações, certas asmas não controladas)
Glucocorticóides inalados	-?	+++
Cromonas	-	+ (se conjuntivite)
ARLT	-?	+ a ++
SABA	-	+++ (excepto parto)
LABA	-?	++ (excepto parto)
Teofilina	+	+
Anticolinérgicos inalados	-	+
Imunoterapia específica	+	+
	(anafilaxia)	
Omalizumab	?	?

7-Gestão de asma materna na gravidez

7.1 - Princípios gerais

O dispositivo de inalação ideal deve ser escolhido de acordo com a técnica individual e a facilidade de uso. A monitorização duas vezes ao dia do PEF e a revisão regular de diagramas de débito-volume podem beneficiar as pacientes com asma moderada a severa. Um plano de autogestão personalizado construído de acordo com as necessidades das pacientes, compreensão e motivação facilita a adesão. Os pacientes devem procurar ajuda médica imediata se uma exacerbação da asma é grave e se a terapia não oferece rápida melhoria ou se verificarem novas alterações [38].

Na ausência de consenso sobre o tratamento, seguem-se geralmente *guidelines* desenvolvidas para adultas não grávidas [22]. Para mulheres grávidas com asma leve intermitente, o uso ocasional de um agonista adrenérgico beta-2 inalado para o alívio de sintoma é adequado. Um paciente que necessita de broncodilatador no mínimo uma vez por dia, deve iniciar um tratamento regular com anti-inflamatório. A beclometasona ou budesonido inalados (100 a 800µg/dia) são os fármacos recomendados e mais utilizados durante a gravidez [55].

A dose deve ser titulada de acordo com os sintomas, a necessidade de medicação de alívio e o PEF. Os doentes devem ser mantidos com a dose mínima necessária, diminuindo a dose do corticosteróide inalado logo que a asma esteja controlada, redução essa que deve ser feita de modo lento. As reduções devem ser efectuadas a cada 1-3 meses, descendo a dose de 25 a 50% de cada vez. Para pacientes cujos sintomas se mantenham apesar de uma dose adequada de GCI, a adição de um agonista beta-2 de longa duração de acção, como o salmeterol ou formoterol, pode ser necessária. Este passo do tratamento deve ser realizado em consulta com pneumologista ou alergologista, devido à incerteza sobre a segurança desta medicação.

A adição de teofilina de libertação prolongada pode ser considerada nesta altura da situação, não havendo, contudo, certeza da sua eficácia. A manutenção dos sintomas nesta etapa requer corticosteróides sistémicos. Uma vez controlada a asma deve considerar-se a diminuição do tratamento em intervalos de 1-3 meses [46].

7.2 - Monitorização da grávida asmática durante a gravidez

É difícil propor um programa de monitorização estereotipado, altamente individualizado. Deve ser feita uma abordagem a todas as mulheres em idade fértil com asma que tenham decidido engravidar e, se possível, antes da concepção, no sentido de obter o melhor início de controlo “antecipado” da doença. Nesse sentido, deve realizar-se uma avaliação de base do controlo da asma, uma determinação dos parâmetros espirométricos e, eventualmente, uma gasometria para as asma menos controladas com valores de FEV $<60\%$.

Um plano de acção específico deve ser submetido à grávida asmática explicando o que fazer numa crise simples, exacerbação grave ou quando há controlo insuficiente de sintomas. Infelizmente, esta consulta inicial antes da gravidez raramente é realizada [56].

Se o controlo da doença é satisfatório, uma avaliação por trimestre e durante a amamentação (com avaliação espirométrica) serão suficientes. Se o controlo for menos bom, a frequência de consulta deverá ser adaptada a cada caso e a monitorização do PEF em casa deve ser considerada. As medidas gasométricas e monitorização do gradiente alvéolo-arterial não devem constituir exames de rotina e devem ser reservados para estudos clínicos e, possivelmente, para a asma mais grave. Após o tratamento de uma exacerbação de asma durante a gravidez, a paciente deverá ser revista em consulta pelo menos três semanas depois [38].

7.3 - Terapêutica da asma na gravidez de acordo com o GINA

De acordo com as recomendações do GINA, os princípios gerais do controlo da asma em mulheres grávidas não diferem das mulheres asmáticas não grávidas. No entanto, pela precaução que surge dos receios de teratogenicidade e morbilidades que possam estar associados na gestão da gravidez, pode distinguir-se a terapêutica no primeiro trimestre das do segundo ou terceiro trimestres da gravidez.

7.3.1-Terapêutica no primeiro trimestre

Para todos os níveis de tratamento, a educação e a eliminação de possíveis alérgenos e do tabaco, associado ao tratamento de rinoconjuntivite, são obrigatórios.

Na tabela 3 sugere-se um plano de acção em cinco níveis, específico para o primeiro trimestre da gravidez, com a finalidade de auxiliar o médico a aumentar gradualmente o tratamento de mães asmáticas em caso de controlo insuficiente ou, inversamente, a redução nos casos de óptimo controlo [22].

A meta terapêutica no primeiro trimestre da gravidez é oferecer a menor dose eficaz. Se o controlo da asma é alcançado, o tratamento revela-se eficaz, não havendo argumento para mudar a estratégia [38].

No nível quatro do tratamento, se outro glucocorticoide inalado for utilizado crónica e eficazmente, não há argumento para substituí-lo por beclometasona [22].

Asma na gravidez e sua terapêutica

Tabela 3- Proposta de níveis de adaptação ao tratamento de asma no 1º trimestre da gravidez.

1º Nível	2º Nível	3º Nível	4º Nível	5º Nível
SABA	SABA	SABA ± B. de Ipratrópio	SABA ± B. de Ipratrópio	SABA ± B. de Ipratrópio
	Beclometasona (<500 g/d)	Beclometasona (500 a 1000 g/d)	Beclometasona (500 a 2000 g/d)	Budesonida (≥800µg/d) Ou Fluticasona (500 a 1500 g/)
			±cromonas (4 inal/d)	±cromonas (4 inal/d)
			Formoterol inalado (24µg/d) Ou Salmeterol (100µg/d)	Formoterol inalado (24µg/d)
				Considerar metilprednisolona oral <10mg/d)

Adaptado de Demoly e colaboradores [58]

7.3.2 - Terapêutica no segundo e terceiro trimestres da gravidez

Na tabela 4 foi estabelecido um plano de acção em cinco níveis, menos restritivo do que o primeiro trimestre, para ajudar o médico a aumentar gradualmente o tratamento de mães asmáticas em caso de controlo insuficiente ou, inversamente, de reduzi-la em caso de bom controlo.

A partir do 2 ° e 3 ° nível, o formoterol constitui a primeira escolha de tratamento em associação a glicocorticóides inalados. Para estes níveis de tratamento, se já fora adicionado outro fármaco glucocorticóide inalado cronicamente e se este se demonstrar eficaz, não há nenhum argumento para substituí-lo pela beclometasona [22]. Na tabela 5 são indicadas as doses equivalentes de GCI [56].

Se existir refluxo gastroesofágico sintomático, não só a continuação de um tratamento prévio com teofilina de acção prolongada não é recomendado, como também não é recomendada a sua introdução [38].

A adição de ARTL também pode ser discutida nesta fase, se a resposta é particularmente boa antes da gravidez, especialmente devido ao seu efeito poupador de corticosteróides e na presença de rinite. No caso de necessidade da sua administração, a toma de metilpredisolona oral deve ser realizada, se possível, de manhã cedo e em doses inferiores a 10 mg /dia [22].

Asma na gravidez e sua terapêutica

Tabela 4-Proposta de níveis de adaptação ao tratamento de asma no 2º e 3º trimestre da gravidez.

1º Nível	2º Nível	3º Nível	4º Nível	5º Nível
SABA	SABA± B. Ipratrópio	SABA ± B.Ipratrópio	SABA ± B.Ipratrópio	SABA ± B.Ipratrópio
	Beclometasona (<500 g/d)	Beclometasona (500 a 1000 g/d)	Beclometasona (1000 a 2000 g/d)	Budesonida (≥800µg/d) Ou Fluticasona (500 a 1500 g/)
	±cromonas (4 inal/d)	Formoterol inalado (24µg/d) Ou Salmeterol (100µ/d)	Formoterol inalado (24µg/d) Ou Salmeterol (100µ/d)	Formoterol inalado (24µg/d) Ou Salmeterol (100µ/d)
		Teofilina	Teofilina	Teofilina
			ARLT	ARLT
				Considerar metilprednisolona oral (<10mg/d)

Adaptado de Demoly e colaboradores [58]

Tabela 5 - Doses equivalentes de GCI.

	Doses fracas	Doses médias	Doses elevadas
Beclometasona	200 a 500µg/d	500 a 1000µg/d	1000 a 2000µg/d
Budesonida	200 a 400µg/d	400 a 800µg/d	800 a 1600µg/d
Fluticasona	100 a 250µg/d	250 a 500µg/d	500 a 1000µg/d

Adaptado de Bateman e colaboradores [56]

7.4 -Terapêutica na crise e exacerbação da asma

Os agonistas beta-2 de curta duração de acção são claramente o tratamento de escolha para a crise aguda de asma, sendo o salbutamol e a terbutalina os mais estudados [6]. Para evitar hipoxémia materna e fetal, as mães devem ser encorajadas a iniciar nestas crises tratamentos domiciliários logo que surja um agravamento dos seguintes sintomas: dispneia, tosse, pieira, pressão torácica ou 20% de redução do PEF (nos casos de diminuição dos movimentos fetais). Em caso de resolução completa das queixas dentro de uma a duas horas, as grávidas podem continuar as suas actividades ("crise de asma" simples), caso contrário devem ser submetidas a uma avaliação médica. O tratamento da exacerbação inclui prednisolona (0,5 mg / kg / dia, se possível) numa toma pela manhã para reduzir idealmente a cada 3-4 dias, com o objectivo de chegar logo que possível a uma dose inferior a 10 mg / dia e, em seguida, fazer a descontinuação [6,57]. Deverá também ser associada terapia broncodilatadora a cada quatro horas. Repouso e terapia de oxigénio são desejáveis e a hospitalização é geralmente necessária, sobretudo porque vai permitir a monitorização adequada da mãe e do feto. O estabelecimento ou a continuação do tratamento com LABA e GCI é uma indicação adequada e aconselha-se o seu prosseguimento aquando da cessação de glucocorticóides sistémicos

[58]. O tratamento contínuo com GCI (beclometasona) diminui a taxa de readmissão em 55% após a alta [54].

7.5 - Terapêutica no parto

No momento do parto é aconselhável continuar o tratamento. Se a asma não está controlada, devem adicionar-se agonistas beta-2 apesar do aumento do risco de hemorragia pós-parto. No entanto, se a asma se encontrar controlada, deve evitar-se a administração de agonistas beta-2 logo que o trabalho de parto seja iniciado. O médico obstetra durante o parto (ou após o parto) deve evitar a prescrição de alguns fármacos como os bloqueadores beta, especialmente os não-selectivos, e prostaglandinas (E1 e E2, e 15-metil prostaglandina F_{2α}). O uso de indometacina deve ser evitado em caso de hipersensibilidade à aspirina [58].

Para as mães com asma corticodependentes sob GCS, uma alternativa eficaz será a sua substituição por hidrocortisona no parto e 24 horas após o parto. A anestesia epidural está associada a 2% de broncoespasmo em asmáticos, no entanto, parece reduzir a hiperventilação relacionada com a dor e, assim, o consumo de oxigénio [59].

7.6 - Terapêutica da asma na amamentação

Numerosos estudos epidemiológicos sugerem um papel protector da amamentação materna em crianças "em risco" de desenvolvimento de doenças alérgicas (dermatite atópica e alergia principalmente a alimentos) [56,60].

O tratamento da asma materna não deve parar com a amamentação, mesmo quando pequenas quantidades de fármaco passam através do leite da mãe. Muitos fármacos que não tenham demonstrado toxicidade em recém-nascidos não são contra-indicados neste contexto: agonistas beta-2, cromonas, teofilina, glicocorticóides inalados e, se necessário, (metil) prednisolona [60].

8 - Conclusão

A asma durante a gravidez pode ter repercussões tanto na morbidade como na mortalidade materno-fetal: aumento da taxa de hipertensão induzida pela asma durante a gravidez, da frequência de cesariana, da hemorragia pós-parto, da taxa de pré-eclâmpsia, RCIU e da prematuridade. O controlo da asma deve ser estabelecido antes da concepção, pois a falta de controlo aumenta a frequência de complicações tanto da própria gravidez como da gravidade da asma.

A morbidade associada à asma não controlada é sempre muito maior do que a morbidade relacionada com o tratamento possível.

De acordo com as *guidelines*, os princípios gerais de controlo da asma em mulheres grávidas não diferem das efectuadas em mulheres asmáticas não grávidas. No entanto, devido aos

Asma na gravidez e sua terapêutica

receios de teratogenicidade e morbidade que possam estar associados, por precaução distinguem-se em terapêuticas do primeiro, segundo e terceiro trimestres da gravidez.

A avaliação da maioria dos medicamentos usados no tratamento da asma na gravidez tem mostrado ter efeitos secundários mínimos sobre o crescimento fetal e a taxa de complicações perinatais quando a asma materna é adequadamente controlada. Salbutamol, beclometasona e budesonido são as moléculas mais estudadas e mais seguras. Agonistas beta-2 de longa acção e teofilina não estão contra-indicados, e o montelucaste também aparenta ser seguro durante a gravidez. No entanto, devido à falta de estudos, os antagonistas dos receptores dos leucotrienos só devem ser utilizados em mulheres que têm demonstrado melhoria significativa no controlo da asma com estes medicamentos antes da gravidez e o controlo não seja possível com outros fármacos. A eficácia das cromonas no tratamento da asma é cada vez mais posta em causa e não devem constituir uma terapêutica de base.

No tratamento das exacerbações graves pode recorrer-se a glucocorticóides sistémicos pois os benefícios do tratamento são superiores aos riscos. A colaboração entre o obstetra e o pneumologista é essencial.

Deve assegurar-se a adesão à terapêutica, de modo a alcançar um bom controlo da asma, objectivo que é essencial. Neste sentido, um plano de acção específico deve ser submetido à grávida asmática, explicando o que fazer em caso de uma crise simples, em caso de exacerbação grave ou em caso de controlo insuficiente de sintomas.

9-Referências bibliográficas:

1. Ross E, Rocklin. (2011) Asthma, Asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol*; vol32 (2): 189-97.
2. Schatz M. (1992) Asthma during pregnancy: interrelationships and management. *Ann Allergy*; 56:13-20.
3. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. (2004) Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*; 190(5): 1201-10.
4. Tan KS. (2001) Pre-menstrual asthma: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Drugs*; 61:2079-86.
5. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. (2003) Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol*; 13:317-24.
6. Dombrowski MP, Schartz M. (2008) AGOC Committee on practice Bulletins- Obstetrics. AGOG practice bulletin: Clinical management guidelines for Obstetrician-gynecologists number 90, asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 111:457-64.
7. Juniper EF, Newhouse MT. (1993) Effect of pregnancy on asthma - a systematic review and meta-analysis. In: Schatz M, Zeiger RS, Claman HC, editor's. *Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy*. New York: Marcel Dekker; 401-27.
8. Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. (1998) Differences in familial segregation of FEV1 between asthmatic and non asthmatic families. Role of a maternal component. *Am J Respir Crit Care Med*; 158: 162-9.
9. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. (1998) Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med*; 158: 1091-5.

10. Tata LJ, Lewis SA, Mc Keever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, West J, Hubbard RB. (2007) A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*; 17: 991-7.
11. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fito N, Anto JM, Sunyer. (2007) Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy*; 37: 518-25.
12. Angelina Lim, Kay Stewart, Kai König, and Johnson George. (2011) Systematic Review of the Safety of Regular Preventive Asthma Medications During Pregnancy. *Ann Pharmacother*; 45: 931-45.
13. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP (2003). Asthma symptoms, severity and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol*; 102: 739-52.
14. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, Newman RB, Rouse DJ, Lindheimer M, Miodovnik M, Caritis SN, Leveno KJ, Meis P, Wapner RJ, Paul RH, O'Sullivan MJ, Varner MW, Thurnau GR, Conway DL. (2006) Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *Am J Obstet Gynecol*; 194: 120-6.
15. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. (1990) Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy. N Engl J Med*; 386: 1054-59.
16. Kallen B, Olausson PO. (2007) Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy, congenital malformations in the infants. *Eur J Clin Pharmacol*; 63: 383-8.
17. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. (2001) Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*; 163: 429-36.

18. Ushiyama Y, Matsumoto K, Shinohara M, Wakiguchi H, Sakai K, Komatsu T, Yamamoto S. (2002) Nutrition during pregnancy may be associated with allergic diseases in infants. *J Nutr Sci Vitaminol*; 48: 345-51.
19. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Maqd W, Turner SW, Helms PJ, Seaton A. (2007) Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*; 62 : 773-9.
20. Mc Keever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. (2002) Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*; 109: 800-2.
21. Tollanes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. (2008) Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr*; 153: 112-6.
22. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA); updated 2011. www.ginasthma.org
23. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R 3rd, Stout J, Malindzak G, Smartt E, Plaut M, Walter M, Vaughn B, Mitchell H, Inner-City Asthma Study Group. (2004) Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*; 351: 1068-80.
24. Custovic A, Wijk RG. (2005) The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma, ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy*; 60:1112-5.
25. Rey E, Boulet LP (2007). Asthma in pregnancy. *Brit Med J*; 334: 582-594.
26. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, Chambers CD. (2007) Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*; 119: 618-25.

27. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. (1997) The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*; 100(3):301-6.
28. Tata L, Lewis S, McKeever T, Smith C, Doyle P, Smeeth L, *et al.* (2008) Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax*; 63: 981-987.
29. Bakhireva LN, Schatz M and Chambers C. (2007) Effect of Maternal Asthma and Gestational Therapy on Fetal Growth. *Journal of Asthma*, 44: 71-76.
30. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chillingar LM, *et al.* (1988) The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*; 82(4): 686-95.
31. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, *et al.* (2004) Asthma during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*; 103(1): 5-12.
32. Craig-Mc Feely PM, Wilton LV, Soriano JB, Maier WC, Shakir SA. (2003) Prospective observational cohort safety study to monitor the introduction of a non-CFC formulation of salbutamol with HFA134a in England. *Int J Clin Pharmacol Ther*; 41: 67-76.
33. Lin S, Munsie JP, Herdt-Losavio ML, Bell E, Druschel C, Romitti PA, Olney R. (2008) The National Birth Defects Prevention Study: Maternal Asthma Medication Use and the risk of Gastroschisis. *Am J Epidemiol*; 168: 73-9.
34. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. (1996) Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol*; 49(2): 247-50.
35. Wilton L, Shakir SA. (2002) A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil): its use in general practice in England. *Drug Safety*; 25(3):213-23.

36. Nelson H, Weiss S, Bleecker E, Yancey S, Dorinsky P. (2006) The salmeterol multicenter asthma research trial (SMART Study Group): a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*; 129(1): 15-26.
37. Perrio M, Wilton L, Shakir S. (2007) A modified prescription-event monitoring study to assess the introduction of Seretide Evohaler in England: an example of studying risk monitoring in pharmacovigilance. *Drug Saf*; 30(8): 681-95.
38. Tan KS, Thomson NC. (2000) Asthma in pregnancy. *Am J Med* ; 109(9): 727-733.
39. Lin RY, Pesola GR, Bakalchuk L, Morgan JP, Heyl GT, Freyberg CW, Cataquet D, Westfal RE. (1998) Superiority of ipratropium plus albuterol over albuterol alone in the emergency department management of adult asthma: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med*; 31: 208-13.
40. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. (2006) Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Human & Experimental Toxicology*; 25(8): 447-5.
41. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Terano KA. (1996) Acute asthma during pregnancy. *Thorax*; 51(4): 411-4.
42. Clifton VL, Rennie N, Murphy VE. (2006) Effect of inhaled glucocorticoid treatment on placental 11beta-hydroxysteroid deshydrogenase type 2 activity and neonatal birth weight in pregnancies complicated by asthma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 46: 136-40.
43. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. (2007) Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax*; 62: 320-8.

Asma na gravidez e sua terapêutica

44. Enriquez R, Wu P, Griffin MR, Gebretsadik T, Shintani A, Mitchel E, Carroll KN, Hartert TV. (2006) Cessation of asthma medication in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 195: 149-53.
45. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB. (2004) Association of asthma diagnosis, severity, symptoms and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol*; 104: 585-93.
46. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, Newman RB, Mc Nellis D, Hauth JC, Lindheimer M, Caritis SN, Leveno KJ, Meis P, Miodovnik M, Wapner RJ, Paul RH, Varner MW, O'Sullivan MJ, Thurnau GR, Conway D. (2004) Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 190 : 737-4.
47. Källén B. (2003) Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Cranio Fac J*; 40(6): 624-8.
48. Campbell L, Klocke RA. (2001) Implications for the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med*; 163(5): 1051-4.
49. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD (2005) Organization Of Teratology Information Services Research Group: Asthma medication use and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol*; 116: 503-9.
50. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR, Georgieff MK, Guiang SF, Ciffue RF, Lussky RC. (2004) Effects of prenatal betamethasone exposure on regulation of stress physiology in healthy premature infants. *Psychoneuroendocrinology*; 29: 1028-36.
51. Gluck JC, Gluck PA. (2005) Asthma controller therapy during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 192(2): 369-80.
52. Wilson J (1992) Utilisation du cromoglycate de sodium au cours de la grossesse—résultats sur 296 femmes asthmatiques. *Acta therapeutica*; 8: 45-51.

53. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. (1998) Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*; 102: 558-62.
54. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG (1996) Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*; 175: 150-4.
55. Greening A, Ind P, Northfield M, Shaw G. (1994) Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet*, 334: 219-224
56. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ (2008) Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*; 31: 143-78.
57. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff PG, Camargo CA Jr. (1999) Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 887-92.
58. Demoly P, Piette V, Autret-leca E, de Blic J, Francoual C, Jacqz-Aigrain E, Daures JP. (2003) Medicaments de asthme, de la rhinite et des allergies: precaucion au cours de la grossesse et de l'allaitement. *Fr Allergol Immunol Clin*; 43: S3-49
59. Hagerdal M, Morgan CW, Sumner AE, Gutsche BB. (1983) Minute ventilation and oxygen consumption during labor with epidural analgesia. *Anesthesiology*; 59: 425-7.
60. Host A, Halken S, Muraro A, Dreborg S, Niggemann B, Aalberse R, Arshad SH, von Berg A, Carlsen KH, Duschen K, Eigenmann PA, Hill D, Jones C, Mellon M, Oldeus G, Oranje A, Pascual C, Prescott S, Sampson H, Svartengren M, Wahn U, Warner JA,

Asma na gravidez e sua terapêutica

Warner JO, Vandenplas Y, Wickman M, Zeiger RS: (2008) Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol*; 19: 1-4.