

Asma Brônquica

Tratamento da Asma na Gravidez

A causa mais comum de piora no controle da asma na gravidez é determinada pela redução, ou mesmo pela completa interrupção da medicação, por receio de prejudicar o feto.

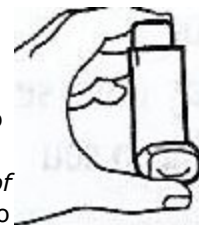
A gravidez deve ser uma indicação para se otimizar o tratamento e maximizar a função pulmonar com o objetivo de se reduzir o risco de exacerbações da asma.

Se a asma for bem controlada durante toda a gravidez haverá pouco ou nenhum risco de complicações materno-fetais. O controle regular da paciente com asma e gravidez *deve* ser efetuado a cada quatro semanas.

É descrito que as mulheres com exacerbações de asma são três vezes mais propensas a ter um bebê com baixo peso ao nascer em comparação com mulheres asmáticas sem exacerbações,¹ sugerindo que a prevenção de exacerbações durante a gravidez também pode levar a melhores resultados perinatais.

O tratamento da asma durante a gravidez não apresenta modificações significativas em relação à conduta habitual, porém merece algumas considerações. Como o curso da doença se modifica em dois terços das mulheres durante a gestação, recomenda-se a avaliação mensal dos sintomas da asma com a execução de teste de função pulmonar. A espirometria deve ser efetuada já na primeira consulta. Para a monitoração de rotina, nas visitas subsequentes, aceita-se a execução do pico de fluxo expiratório (PFE). A avaliação seriada fetal por ultrassom com doppler deve ser iniciada na 32ª semana de gestação nas pacientes com controle irregular e para aquelas com asma moderada e severa. O controle por ultrassom é sempre recomendado após a recuperação de severa exacerbação.

Os corticoides por inalação (CI) podem ser utilizados durante a gravidez, não apresentando efeitos colaterais importantes nas doses habituais preconizadas, sem consequências no parto ou no feto.² O dipropionato de beclometasona é o corticoide mais estudado na gravidez, sendo seguro, não determinando alterações perinatais.³ Um estudo mostrou que beclometasona > 1000 µg.dia⁻¹ estava associada a um risco muito pequeno de malformação congênita.⁴ Há quase duas décadas o FDA aprovou a mudança de classificação durante a gravidez para a budesonida, da Categoria C para a Categoria B, baseado em dados da *Swedish Medical Birth Registry*.⁵ Desta forma, a budesonida passou a ser o único corticoide por inalação na Categoria B, constituindo-se no mais apropriado para uso em pacientes que necessitem de iniciar o tratamento com CI durante a gravidez. Na dose usual, o CI não foi associado a risco de malformação, retardo do crescimento intrauterino, parto prematuro ou baixo peso ao nascer. Em 2000 ocorreu a atualização do *National Asthma Education Program Working Group* de 1993, chancelada pela *American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)* e pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*. Neste *Working Group* decidiu-se que pacientes que já faziam uso de CI antes da gravidez poderiam manter a droga em curso, devido às similaridades com a budesonida no que concerne ao perfil terapêutico e efeitos colaterais. Publicações posteriores demonstraram a eficácia e boa tolerabilidade do acetonido de triancinolona⁶ e do propionato de fluticasona⁷ que podem ser utilizados por pacientes que requeiram altas doses de corticoides inalados. Os CI reduzem o risco de exacerbações de asma durante a gravidez e a sua interrupção pode se constituir em um fator de agravamento da doença.



Nas **Tabelas 1 e 2** são apresentadas as categorias das classificações de riscos dos medicamentos mais utilizados na asma durante a gravidez/lactação segundo a **Therapeutic Goods Administration (TGA)** e o **Food and Drug Administration (FDA)** e na **Tabela 3** um resumo dos principais medicamentos e os possíveis riscos em cada fase da gravidez e na lactação.

Se houver necessidade de utilização de corticoides por via oral ou sistêmica, as doses devem ser semelhantes às usadas fora da gravidez, devendo-se dar preferência à prednisolona que é amplamente metabolizada pelas enzimas da placenta, pois somente 10% chegam até o feto, fazendo com que este seja o corticoide oral de escolha durante a gravidez.⁸ Deve-se evitar a dexametasona⁹ e a betametasona que atravessam a placenta de forma rápida, apresentam uma meia vida de 36–54 h comparada com 2,5–3 h para a prednisolona,¹⁰ podendo induzir à supressão das suprarrenais do feto.

Alguns estudos relatam aumento no risco de pré-eclampsia, abortamento, fetos natimortos, malformações congênitas e efeitos adversos sobre o feto ou morte neonatal atribuídos a uso de corticoides no decurso da gravidez.¹¹⁻¹⁴ Um estudo encontrou associação significativa entre o uso de corticoides por via sistêmica, no primeiro trimestre da gravidez e o aumento da incidência de lábio leporino com ou sem fenda palatina (o risco na população geral é 0,1%; com o corticoide oral é de 0,3%).¹⁵ Os autores concluíram que o uso de corticoides por via oral, no primeiro trimestre, deve se restringir a situações de alto risco de vida ou doenças sem qualquer outra alternativa segura de tratamento. Os efeitos adversos maternos durante o tratamento com corticoides incluem maior risco de infecções, a reduzida tolerância à glicose e o aumento do diabetes gestacional.

Outro estudo abrangendo 824 mulheres grávidas com asma e 678 mulheres grávidas sem asma demonstrou que a utilização de corticoides está associada à maior incidência de pré-eclampsia.¹³ Outras publicações, entretanto, demonstram que a asma severa e as exacerbações da asma não são tão bem controladas sem os corticoides,¹⁶ sendo a asma malcontrolada um grande risco tanto para a mãe quanto para o feto. Portanto, o uso de corticoides por via oral durante a gravidez, quando necessário, não deve obviamente ser suspenso.

Quanto à utilização dos antagonistas de receptor de leucotrienos (LTRA), tanto o montelucaste quanto o zafirlucaste podem ser utilizados somente em asma de difícil controle em pacientes que comprovadamente se beneficiaram de sua utilização antes da gravidez.¹⁷ Não há dados durante a amamentação, mas a excreção no leite materno é muito baixa.¹⁸

A adrenalina não é recomendada na gravidez pois causa vasoconstrição uterina e redução no fluxo sanguíneo uteroplacentário.

Os β_2 -agonistas devem ser utilizados por via inalatória devido ao rápido início de ação, poucos efeitos colaterais e principalmente pelos baixos níveis plasmáticos, ao contrário do que ocorre, com a utilização parenteral e oral. Os por via oral causam mais taquicardia, hipoglicemia e tremor. Os β_2 -agonistas não apresentam efeitos sobre a circulação uteroplacentária. Altas doses devem ser evitadas no período que antecede ao parto, devido aos efeitos da droga sobre os receptores β_2 do miométrio uterino, inibindo sua contração e retardando o trabalho de parto.^{19,20} A administração parenteral (vias venosa e subcutânea) está associada à hipotensão arterial¹⁹ e isquemia cerebral.²² Pode ser observada hipoglicemia neonatal, especialmente em prematuros, quando altas doses de β_2 -agonistas forem administradas nas últimas 48 horas antes do parto. Se doses elevadas de SABA foram administradas durante o trabalho de parto, os níveis de glicose devem ser monitorados no recém-nascido nas primeiras 24h.²³

Por segurança, a GINA não recomenda mais o uso de β_2 -agonistas isoladamente na asma. Esta decisão se baseou na evidência de que o uso de SABA isolado aumenta o risco de exacerbação grave e que a adição do CI reduz esse risco.²⁴

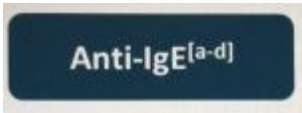
Os perfis farmacológicos e toxicológicos dos β_2 -agonistas de curta ação (SABAs) e dos β_2 -agonistas de longa ação (LABAs) são análogos e os perfis de segurança dos LABAs se assemelham aos do salbutamol. Na atualidade já se dispõe de vários LABAs para serem prescritos no tratamento na asma, mas somente dois com dados de segurança suficientemente avaliados para utilização na gravidez: o salmeterol e o formoterol. Dados de segurança na gravidez em humanos faltam para os LABAs mais recentes, olodaterol, vilanterol (C), carmoterol e indacaterol (C), mas os benefícios potenciais podem justificar o uso das drogas em mulheres grávidas apesar dos riscos potenciais. Nunca usar um LABA isoladamente, somente em combinação fixa com um CI, associação cujos benefícios superam quaisquer riscos relatados.

A terbutalina até 2011 era qualificada pelo FDA como classe B, enquanto todos os outros β_2 -agonistas são classificados como C, incluindo-se os broncodilatadores de longa ação salmeterol (seguro na gravidez) e formoterol, indicados em pacientes com asma de moderada a severa que demonstraram boa resposta à droga antes de engravidar. Admite-se também o seu uso em pacientes malcontroladas com doses medianas de CIs.¹⁷ Agora a terbutalina é classificada como C. Esta mudança foi em decorrência de reações adversas graves, incluindo aumento da frequência cardíaca, hiperglicemia transitória, hipocalemia, arritmias cardíacas, edema pulmonar, isquemia miocárdica e morte, após a sua administração oral e injetável a mulheres no tratamento ou prevenção do parto prematuro.


Embora não seja um medicamento recomendado para o tratamento da asma na gravidez, não há contraindicação para a utilização da teofilina quanto à má formação e mortalidade fetal, podendo ocorrer agravamento dos sintomas digestivos de náuseas, vômitos e refluxo gastroesofágico. Se houver indicação para a sua utilização os níveis plasmáticos preconizados devem ser menores que o habitual, oscilando entre 5 -12 µg.mL⁻¹ devido à menor ligação às proteínas.

Como os β₂-agonistas, a teofilina pode inibir as contrações uterinas, provavelmente pelo aumento da AMPc, enquanto que no feto pode determinar taquicardia e irritabilidade.

O omalizumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado contra a IgE, recebeu classificação B1 pelo FDA, pois não foram observados efeitos teratogênicos da droga em estudos animais. Deve-se observar que o FDA está eliminando o sistema de categorias. Entre os estudos de segurança do medicamento, o FDA exigiu um resultado de gravidez pós-comercialização, bem como contagens de plaquetas neonatais, devido aos achados de trombocitopenia em primatas não humanos.²⁵ Em 2015 foi publicado um estudo de 160 recém-natos cujas mães utilizaram o omalizumabe durante a gravidez. A medicação foi utilizada em pacientes com asma moderada/severa que não se apresentavam adequadamente controladas com CIs. A maioria das mulheres monitoradas na avaliação utilizou a droga durante o primeiro trimestre, com média de utilização de 8,8 meses. As crianças nasceram com idade gestacional média de 38,3 semanas com taxa de prematuridade de 14,5% e baixo peso de 3,2%. Malformações congênicas foram relatadas em 20 crianças, das quais sete consideradas "maiores".²⁶



Quanto aos inibidores de interleucina-5 (IL-5) e de seu receptor (IL-5Rα) e interleucina-4/IL-13, estudos em animais não conseguiram revelar evidências de dano fetal em doses até 30 vezes à dose humana máxima recomendada para o mepolizumabe. Esta droga atravessou a barreira placentária em modelos animais, e se prevê que tenha seu maior efeito durante o segundo e terceiro trimestres.²⁷ Não há estudos controlados na gravidez humana e,



portanto, devem ser utilizados com cautela e supervisão durante toda a gravidez. Para monitorar os resultados das mulheres grávidas expostas a estes medicamentos, foi estabelecido um registro de gravidez. Estudos em animais não mostraram evidências de aumento da ocorrência de dano fetal. O tratamento com anticorpos monoclonais anti-IL-5 não tende a ser um problema no início da gravidez, pois a transferência placentária de mabs tende a ocorrer somente a partir do terceiro trimestre, quando potencialmente poderá causar a depleção de eosinófilos no recém-nascido, cujo monitoramento deverá ser considerado. Quanto ao reslizumabe, em estudos com animais, este medicamento não apresentou teratogenia e não teve efeitos no desenvolvimento fetal até 4 meses de idade. Também não se dispõe de dados controlados na gravidez humana. Não se sabe se este medicamento pode causar danos ao feto ou afetar adversamente a capacidade reprodutiva em seres humanos. As novas drogas do grupo de anticorpos monoclonais mepolizumabe (categoria: B), benralizumabe (categoria: B), dupilumabe (categoria: B) e reslizumabe (categoria: não atribuído) ainda carecem de dados de segurança no que concerne à fertilidade. É improvável que os anticorpos monoclonais atravessem a placenta em quantidades suficientes para causar dano fetal e devem ser continuados durante a gravidez se necessário para o controle da asma na mãe.²⁸

Antibióticos podem ser usados para o tratamento das exacerbações devido às infecções. O FDA classificou algumas substâncias como seguras, sendo as mais utilizadas: amoxicilina (A) (B), amoxicilina + clavulanato de potássio (B1) (B), eritromicina (A) (B), azitromicina (B1) (B) e a claritromicina (B3) (C). Entretanto, a amoxicilina pode estar associada às fissuras labiais e palatinas (risco muito baixo).²⁹ A amoxicilina + clavulanato de potássio não é recomendada em paciente com risco de pré-parto (risco muito baixo de enterocolite necrosante no feto).³⁰ Um estudo epidemiológico sugere risco (muito baixo) de estenose hipertrófica em crianças expostas a macrolídeos durante os primeiros 13 dias de amamentação (não após 2 semanas).³¹ As cefalosporinas (B1) (B) podem também ser empregadas. Estudos em humanos concluíram que a cefuroxima (e outras cefalosporinas) em doses terapêuticas usuais não são teratogênicas. As quinolonas podem estar associadas a danos na cartilagem fetal após estudos com animais mas, os dados em humanos, sugerem baixo risco.³² Se uma quinolona for necessária durante a gravidez, ressalte-se que é uma droga que a maioria dos médicos tenta evitar na gestação e lactação, o ciprofloxacino (B3) (C) deve ser escolhido.²⁸

As mulheres grávidas parecem ser particularmente mais propensas aos efeitos das infecções respiratórias virais, inclusive a gripe, do que as mulheres em idade reprodutiva que não estão grávidas.³³ Infecções virais respiratórias são relatadas como uma causa significativa de exacerbações de asma durante a gravidez³⁴ e podem estar associadas a desfechos adversos para o recém-nato como baixo peso ao nascer e aumento da mortalidade perinatal e para a mãe (pré-eclâmpsia).³⁵ A vacina contra a gripe é recomendada para mulheres grávidas devido ao maior risco de desenvolver as complicações da gripe. É um procedimento seguro em qualquer trimestre da gravidez, com o benefício adicional de proteger o recém-nascido da gripe nos seus primeiros meses de vida por imunização passiva.³⁶ Uma revisão Cochrane de estudos randomizados e controlados determinou que não



havia evidência suficiente de que a vacinação pneumocócica materna reduz o risco de infecção infantil por pneumococo.³⁷ No que concerne a vacina contra o pneumococo a pneumocócica polissacarídica 23 valente

(VPP23) – contém 23 sorotipos do *S. pneumoniae* – está indicada para gestantes com fatores de risco para doença pneumocócica, p.ex. diabetes (mas não diabetes gestacional), pneumopatias, assim como outras doenças crônicas, sendo sua efetividade superior a 60%.³⁸⁻⁴⁰ A vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) é recomendada para mulheres em idade reprodutiva com certas condições, incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e asplenia. A vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) deve ser adiada em mulheres grávidas, a menos que ela esteja em risco e os benefícios da vacinação superem os riscos potenciais.^{39,40}

As recomendações farmacológicas para o tratamento da exacerbação da asma gestacional que necessita de hospitalização são semelhantes aos procedimentos habituais, destacando-se a exigência da oximetria de pulso. A saturação de oxigênio (SpO₂) menor que 95% na oximetria de pulso reflete uma PaO₂ menor que 60 mmHg, levando à hipóxia fetal. Sempre que o PFE for menor que 200 l/min ou VEF₁ menor que 1 litro está indicada a realização da gasometria do sangue arterial. A PaO₂ deverá ser mantida sempre acima de 70 mmHg ou a oximetria de pulso \geq 95% e, se necessário, a suplementação de oxigênio por cateter nasal ou máscara facial deverá ser instituída. A hidratação é muito importante no tratamento da asma aguda na gravidez, mantendo-se hidratação venosa inicial em no mínimo 100 ml/h. A monitoração fetal é recomendada sempre que houver asma aguda severa.

Em qualquer situação de emergência, o oxigênio deve ser prescrito às pacientes em crise, mantendo-se a saturação de O₂ entre 94–98% prevenindo-se a hipóxia materno-fetal. Sempre que se solicitar gasometria durante a gravidez, levar em conta os efeitos do que chamamos *progesterona-driven*, com aumento da ventilação minuto, que conduz à relativa hipocapnia e alcalose respiratória, com alta PaO₂, porém sem alterar a SpO₂.

A conduta no tratamento da asma durante o trabalho de parto permite a utilização de *sprays* de corticoides. Aquelas que fazem uso de corticoide oral, com doses superiores a 7,5 mg/dia de prednisolona por mais de duas semanas, devem receber corticoides por via parenteral (hidrocortisona 100 mg 6–8h), durante o trabalho de parto ou até que possam reiniciar a medicação oral.

Durante o trabalho de parto e na vigência do parto manter adequada hidratação e analgesia. A analgesia não deve comprometer o *status* respiratório, salientando-se que um controle insuficiente da dor pode ser o gatilho para desencadear o broncospasmo.

Certas drogas de uso obstétrico merecem considerações. A prostaglandina F_{2a} (carboprost - 15-metil-prostaglandina F_{2a}) utilizada nas hemorragias severas do pós-parto devido à atonia uterina deve ser utilizada com muita cautela por causar broncospasmo e deve ser evitada, se possível.²³ As prostaglandinas E₁ ou E₂ utilizadas para indução do parto e dilatação do colo uterino são substâncias broncodilatadoras podendo ser utilizadas com segurança. Uterotônicos com metilergometrina (methergin) e ergometrina (ergotrate) utilizados no pós-parto podem causar broncospasmo, sendo uma alternativa a utilização da ocitocina (syntocinon).

Como o risco de doença tromboembólica venosa pós-parto está aumentado naquelas com a imobilidade, relato de viagens de longa distância antes do parto (mais de quatro horas), história prévia de TVP, trombofilia e obesidade, é importante que as mulheres sejam avaliadas quanto aos fatores de risco para se considerar a necessidade de profilaxia com heparina de baixo peso molecular.^{41,42}

Se a tocólise se faz necessária, utilizar o salbutamol⁴³ e o sulfato de magnésio⁴⁴ por serem broncodilatadores; outra possibilidade é a utilização de bloqueadores de canal de cálcio, sendo a droga mais utilizada e estudada a nifedipina (porém não em conjunção com o sulfato de magnésio – o que pode causar bloqueio neuromuscular) que apresenta potente efeito relaxante *in vitro* no miométrio.⁴⁵ Efeitos adversos graves – 0,9% dos casos – têm sido relatados: infarto do miocárdio, fibrilação atrial, dispneia intensa, hipóxia materna e hipotensão com morte fetal.

A amamentação deve ser incentivada, não havendo risco na utilização de corticoides e β_2 -agonistas por inalação, ou corticoides por via oral.^{46,47} Quase todos os medicamentos passam para o leite materno em quantidades habitualmente menores do que 2% da dose materna. Por outro lado, quando a mãe mantém no puerpério o mesmo regime de

tratamento utilizado durante a gravidez, o recém-nascido receberá muito menos medicação pela amamentação do que quando da vida intrauterina. Deve ser lembrado que o risco de atopia em filhos de mães asmáticas pode ser reduzido com a amamentação. Este risco é de cerca de 1:10 quando só a mãe é atópica, elevando-se para 1:3 quando de casal atópico. A amamentação diminui os episódios de sibilância no início da vida do recém-nascido; no entanto, não pode prevenir o desenvolvimento de asma persistente. Independentemente de seu efeito sobre o desenvolvimento da asma, a amamentação deve ser incentivada por todos os seus outros benefícios positivos.²⁴

O alívio adequado da dor reduzirá a ansiedade e o estresse materno. A anestesia epidural precoce com anestésicos locais (com ou sem opioides) para a dor do parto é o método preferido porque reduz o consumo de oxigênio e a ventilação minuto durante o trabalho de parto.⁴⁸ A analgesia peridural lombar pode ser estendida para uma anestesia segura e adequada no caso de uma cesariana de emergência, evitando assim a necessidade de manejo das vias aéreas. Se houver necessidade de anestesia geral algumas medicações são recomendadas: (a) como pré-anestésico utilizar atropina; (b) induzir anestesia geral com ketamina tem a vantagem potencial de prevenir broncospasmo;⁴⁹ (c) utilizar anestésicos halogenados, em baixas concentrações, por inalação devido à sua atividade broncodilatadora e (d) assegurar após a extubação analgesia pós-operatória conveniente. Se ocorrer broncospasmo durante a anestesia administrar broncodilatador β_2 -agonista no circuito de respiração anestésica.⁵⁰ É comum aplicar 10 ou mais puffs de broncodilatador.

A avaliação da droga administrada em um modelo de laboratório sugere que este método é eficiente.⁵¹

O monitoramento fetal contínuo deve ser realizado quando a asma é malcontrolada ou severa.

Algumas Estratégias para Melhorar a Asma na Gravidez

A prática de exercícios durante a gravidez é benéfica para reduzir a incidência de baixo peso fetal ao nascer e é provável que seja importante para a gravidez em mulheres com sobrepeso ou obesas.⁵²

A exposição à vitamina D durante o desenvolvimento fetal influencia o sistema imunológico do recém-nascido, o que pode contribuir para a proteção contra desfechos relacionados à asma, inclusive infecciosos, no início da vida.⁵⁴

Programas de abandono do tabagismo devem ser incentivados, pois o fumo durante a gravidez está fortemente associado ao baixo peso fetal, à função pulmonar anormal e a elevados níveis de IgE no cordão umbilical, à maior incidência de atopia ou asma na criança.^{44,45} Foram observadas associações entre a metilação do ácido



desoxirribonucleico (DNA) em *loci* previamente ligados à exposição à fumaça do tabaco no útero e desfechos relacionados à asma.⁴⁶ Um exemplo típico de tabagismo passivo é o do feto de gestante tabagista que tem seu desenvolvimento alterado, nascendo em média com 200 g a menos de peso, comparado com filhos de não fumantes.^{47,48} As mulheres devem ser estimuladas a parar de fumar. O encaminhamento para programas de cessação do tabagismo cognitivo/comportamental é útil quando indicado. As mulheres também devem ser informadas de que a exposição gestacional à fumaça de

cigarro ou o fumo passivo promovem a transmissão transgeracional de asma alérgica exacerbada e displasia broncopulmonar.⁵⁹ Outros membros da família também devem ser encorajados a parar de fumar, ou evitar fumar nas proximidades da mulher grávida. Uma abordagem aos companheiros fumantes das gestantes merece uma atenção especial.

Estudos mostram que recém-nascidos de mães que fumaram durante a gravidez têm os mesmos níveis de nicotina que um adulto fumante, e passam seus primeiros dias de vida em síndrome de abstinência, como se fossem viciados na substância química.⁶⁰ Segundo a UCI TTURC (*University of California, Irvine – Transdisciplinary Tobacco Use Research Center*) após estudo prospectivo de 30 anos, seus pesquisadores detectaram que crianças de mães que informaram terem fumado durante a gravidez têm o dobro de chance de se tornarem dependentes de nicotina na adolescência, quando comparadas às crianças de mães que não fumaram durante a prenhez. Estes resultados sugerem que o fumo durante a gravidez altera os receptores cerebrais do feto ligados à dependência da nicotina.

Referências

1090.

02. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled steroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:S1.
03. Greenberger PA, Anderson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983; 98:478.
04. Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, et al. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1229–1234.
05. Schatz M. The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25:145.
06. Dombrowski MP, Brown CL, Berry SM. Preliminary experience with triamcinolone acetonide during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1996; 5:310.
07. Schatz M. Asthma and pregnancy. *Lancet* 1999; 353:1202.
08. Källén B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624-8.
09. Electronic Medicines Compendium. Dexamethasone 2mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet], 2010. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28919#PHARMACODYNAMIC_PROPS.
10. Electronic Medicines Compendium. Prednisolone 10mg/ml Oral Solution - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet], 2013. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/product/3370/smpc#PHARMACODYNAMIC_PROPS.
11. Schatz M, Patterson R, Zeitz S et al. Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient. *JAMA* 1975; 233:804.
12. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:349.
13. Schatz M, Zeiger RS, Harden K et al. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:301.
14. Snyder RD, Snyder D. Corticosteroids for asthma during pregnancy. *Ann Allergy* 1978; 41:340.
15. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A., Moretti ME, Beique L, Hunnisset L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62:385.
16. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff R, Camargo Jr CA. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:887.
17. Position Statement. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:475.
18. Datta P, Rewers-Felkins K, Baker T, et al. Transfer of montelukast into human milk during lactation. *Breastfeed Med* 2017; 12: 54–57
19. Goodman LS, Gilman A (Eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, The McGraw-Hill Companies, Inc., 9th ed., International Edition, 1996.
20. Rayburn WF, Atkinson BD, Gilbert K, Turnbull GL. Short-term effects of inhaled albuterol on maternal and fetal circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:770.
21. Margules JL, Kallus L. Terbutaline-induced hypotension in a pregnant asthmatic patient. *Am J Emerg Med* 1986; 4:218.
22. Rosene KA, Featherstone HJ, Benedetti TJ. Cerebral ischemia associated with parenteral terbutaline use in pregnant migraine patients. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:405.
23. Nelson-Piercy C, de Swiet M. Asthma during pregnancy. *Fetal Maternal Med Rev* 1994; 6:181.
24. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention updated 2019. Disponível em: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>. Acesso em: 28 de maio de 2019.
25. Levi-Schaffer F, Mankuta D. Omalizumab safety in pregnancy. *JACI* 2020;145:481-3.
26. Namazy JA, Cabana MD, Scheuerle AE et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Immunol* 2015; 135:407.
27. Food and Drug Administration. Labeling information for drug products. 2019. Disponível em: www.fda.gov/drugs/development-resources/labeling-information-drug-products Acessado em: 25 de maio de 2020.
28. Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901208 [https://doi.org/10.1183/13993003.01208-2019].
29. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, et al. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2012; 23: 699–705.
30. Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi WO, et al. ORACLE - antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes: short-term and long-term outcomes. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 12–15
31. Lund M, Pasternak B, Davidsen RB, et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *BMJ* 2014; 348: g1908.
32. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336–1339.
33. Murphy VE, Powell H, Wark PA, Gibson PG. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144: 420-7.
34. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1046-54.
35. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61:169-176.
36. Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, Batra M, Beaute J, Beutels P, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: final report of a World Health Organization working group. *Vaccine* 2017; 35:5738-50.
37. Chaithongwongwatthana S, Yamasmith W, Limpongsanurak S, Lumbiganon P, Tolosa JE. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD004903.

38. CDC - ACOG -The American College of Obstetricians and Gynecologists - Summary of Maternal Immunization Recommendations. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/downloads/immunizations-preg-chart.pdf>
39. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:816-9.
40. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*2010;59:1102-6.
41. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline 37a. 2015. Disponível na internet: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf> Acesso em: 14 de novembro de 2020.
42. Oliveira ALML, Marques MO. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação *J Vasc Bras* 2016 ;15:293-301.
43. Phupong V, Charakorn C, Charoenvithya D. Oral salbutamol for treatment of preterm labor. *J Med Assoc Thai.* 2004 Sep;87(9):1012-6. PMID: 15515999.
44. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4):CD001060. doi: 10.1002/14651858.CD001060. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD001060. PMID: 12519550.
45. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:134.e1-20.
46. Safety in Lactatio: Drugs for obstructive airways disease. Specialist Pharmacy Service. Disponível em: <https://www.sps.nhs.uk/articles/safety-in-lactation-drugs-for-obstructive-airways-disease/> Acesso em: 17 de fevereiro de 2020-1.
47. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Prednisone. [Updated 2018 Oct 31]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501077/> Acesso em: 25 de maio de 2020.
48. Hagerdal M, Morgan CW, Summer AE et al. Minute ventilation and oxygen consumption during labor with epidural analgesia. *Anesthesiology* 1983; 59:425-7.
49. Hirshman CA, Downes H, Farbood A et al. Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *Br J Anaesthesia* 1979; 518:713-718.
50. Hanowell, LH, Fung, DL. → Anesthesia for Asthmatic Patients. In: M. Eric Gershin and Timothy E. Albertson. *Bronchial Asthma.* New Jersey; 2001:383-399.
51. Peterfreund RA, Niven RW, Kacmarek RM. Syringe-activated metered dose inhalers: a quantitative laboratory evaluation of albuterol delivery through nozzle extensions. *Anesth Analg* 1994; 78:554-558.
52. Daly N, Farren M, McKeating A, et al. A medically supervised pregnancy exercise intervention in obese women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 1001-1010.
53. Hornsby E, Pfeffer PE, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 269-278.
54. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1129.
55. Sryseth V, Kongerud J, Boe J. Postnatal maternal smoking increases the prevalence of asthma but not of bronchial hyperresponsiveness or atopy in their children. *Chest* 1995; 107:389.
56. Neophytou AM, Oh SS, Hu D, Huntsman S, Eng C, Rodríguez-Santana JR, Kumar R, Balmes JR, Eisen EA, Burchard EG. In utero tobacco smoke exposure, DNA methylation, and asthma in Latino children. *Environ Epidemiol* 2019; Jun; 3(3):e048.
57. Goldstein H. Cigarette smoking and low birthweight babies. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114:570.
58. Oliveira MVC, Sales MPU. Tabagismo passivo. *J Bras Pneumol* 2004; 30 suppl.2:S65.
59. Singh SP, Chand HS, Langley RJ, Mishra N, Barrett T, Rudolph K, et al. Gestational exposure to Sidestream (Secondhand) cigarette smoke promotes transgenerational epigenetic transmission of exacerbated allergic Asthma and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Immunol* 2017; 198:3815-22.
60. Associação Médica Americana. *Guia Essencial da Asma. Informações médicas qualificadas e claras para a sua família.* Rio de Janeiro: Anima Editora; 2004.

Última Atualização: - 09/08/2021