Copyright © 1997 - 2025 Dr. Pierre d'Almeida Telles Filho

Asma

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.

O controle adequado da asma reduz significativamente o risco de complicações na gravidez, beneficiando tanto a mulher grávida quanto o feto. Por outro lado, a asma malcontrolada e subtratada está associada a uma série de riscos para ambos.

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

Uma crise de asma grave representa mais risco para o feto do que o uso de medicamentos para a asma devido à redução potencial no suprimento de oxigênio para o feto.

A asma durante a gravidez pode resultar em aumento da letalidade materna perinatal,[1] prematuridade e retardo no crescimento intrauterino, com baixo peso do recém-nato.[2] Bahna e Bjerkdal[3] encontraram aumento significativo de partos prematuros e baixo peso fetal em 381 pacientes com asma em comparação a 112.530 grávidas não asmáticas. A asma materna está associada a riscos aumentados de pré-eclâmpsia,[4] diabetes gestacional,[5] cesariana,[5] mortalidade perinatal (impulsionada por morte neonatal)[6] e hospitalização neonatal ao nascer.[6]

Uma pesquisa que englobou 1.739 gestantes com menos de 26 semanas de gravidez, classificou a gravidade da asma nas participantes em três categorias – "leve", "moderada" e "grave". Os resultados revelaram um aumento nas exacerbações durante a gestação conforme a asma se tornava mais grave. Das participantes categorizadas como "grave", 51% apresentaram exacerbações, em comparação com 25,7% na categoria "moderada" e 12,6% na "leve" ($p < 0.001$).[7] A morbidade da asma foi semelhante, independentemente de as pacientes terem sido classificadas como moderadas ou graves pelos sintomas e espirometria ou pela necessidade de medicação. Esses achados destacam que mesmo mulheres com asma leve estão suscetíveis as exacerbações durante a gravidez.[7]

Se a asma for bem controlada durante toda a gestação haverá pouco ou nenhum risco de complicações materno-fetais. A consulta regular da gestante com asma deve ser efetuada a cada quatro semanas.[8] A asma está associada à comorbidades, particularmente comuns em pacientes com asma de difícil controle e a fatores de riscos comuns como obesidade e tabagismo que também complicam a gravidez.

A não adesão à medicação habitual durante a gravidez é um problema clínico relevante. Gestantes asmáticas tendem a reduzir (ou descontinuar) o uso de medicamentos para asma logo no início da gravidez. Um estudo transversal de Al Ghobain et al. investigou a opinião de gestantes com asma e detectou que 46,8% das mulheres grávidas asmáticas pararam (ou expressaram o desejo de parar) seus medicamentos para asma durante a gravidez e 48% acreditavam que a medicação para asma poderia prejudicar os seus bebês.[9] Isso levou a maior número de exacerbações em uma parcela da população de outro estudo.[10] A maior preocupação é principalmente quanto aos corticoides, que por falta de informação suspendem. Mesmo quando instruídas a prosseguir hesitam em continuar por medo de causar efeitos indesejáveis ao feto, quando ao contrário, a asma mal tratada por falta de informações confiáveis traz piores consequências materno-fetais. Uma coorte de 4.344 gestações encontrou um risco

aumentado de malformações congênitas, sendo 398 (9,2%) bebês com pelo menos 1 malformação e 261 (6,0%) com anomalia congênita maior. As prevalências totais de malformações foram de 12,8% e 8,9% respectivamente, para mulheres que tiveram e aquelas que não tiveram exacerbação de asma. A razão de chances (OD) ajustada para todas as malformações foi de 1,48 (IC 95%, 1,04–2,09) ao comparar mulheres que tiveram exacerbações àquelas que não tiveram.[11]

Em razão disso, uma estreita colaboração entre obstetras e pneumologistas deve ocorrer, contribuindo para atenuar possíveis complicações.

Recomenda-se que o controle da asma seja avaliado por um médico no início da gravidez para garantir que o tratamento atual seja adequado, além de verificar a adesão e a técnica de inalação. Sugere-se um acompanhamento regular durante a gravidez, com consultas planejadas conforme necessário.

A idade da mulher tem impacto importante na sua capacidade de conceber e também na própria gravidez, ocorrendo maior risco de asma não controlada e exacerbações, à medida que a idade progride. Estatísticas apontam que o risco de aborto espontâneo — uma perda gestacional antes da 22ª semana de forma involuntária[12] — aumenta rapidamente na população geral após os 35 anos de idade, sendo que Blais et al. relataram que na asma malcontrolada o risco de abortamento aumentou 26% em comparação às mulheres com asma bem controlada.[13]

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 às mulheres asmáticas sem exacerbações,[14] 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 respiratória. 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 inalatórios (CI) em doses baixas e médias podem ser utilizados durante a gravidez. Os CIs não apresentam efeitos adversos importantes ou riscos de malformações, sem consequências no parto ou no peso fetal.[15] O dipropionato de beclometasona é o corticoide mais estudado na gravidez, sendo seguro, não determina alterações perinatais.[16] Um estudo mostrou que beclometasona >1.000 $\mu g.dia^{-1}$ estava associada a um risco muito pequeno de malformação congênita.[17] 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*.[18] Desta forma, na ocasião 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 atualidade o CI nas doses usuais baixas/moderadas não foi associado a maior risco de malformação, retardo do crescimento intrauterino, parto prematuro ou baixo peso ao nascer. No entanto, sua utilização no primeiro trimestre em doses >1.000 $\mu g.dia^{-1}$ equivalente a beclometasona, pode estar associado a um pequeno aumento para risco de malformações.[17] Supõe-se que o tratamento seja seguro, uma vez que estes medicamentos apenas atravessam a placenta de forma muito limitada.

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 CIs 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 triancinolona[19] e do propionato de fluticasona[20] que podem ser utilizados por pacientes que requeiram altas doses de corticoides inalados. Os CIs 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 a 5** 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).** Um resumo dos principais medicamentos e os possíveis riscos em cada fase da gravidez e na lactação.

Estudos clínicos recentemente publicados sobre pacientes com asma leve demonstraram que a combinação fixa de ß2-agonistas de ação prolongada (LABA) com início de ação rápido e baixa dose de corticoides inalatórios (CI), ou seja formoterol em combinação com CI, pode ser utilizada como a primeira escolha de tratamento. Esta combinação fixa serve tanto como medicamento de controle quanto para alívio imediato, conhecido como tratamento anti-inflamatório de alívio "AIA".

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.[21] Deve-se evitar a dexametasona[22] 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[23] e podem induzir à supressão das suprarrenais do feto.

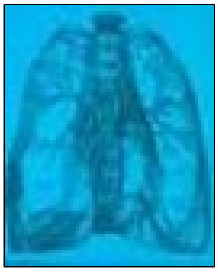
Alguns estudos relatam aumento no risco de pré-eclampsia, abortamento, fetos natimortos, malformações congênitas e efeitos adversos sobre o feto ou morte neonatal atribuídos ao uso de corticoides no decurso da gravidez.[24-27] Um estudo encontrou associação significante entre o uso de corticoides por 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%).[25] 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, reduzida tolerância à glicose e 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.[26] Outras publicações, entretanto, demonstram que a asma severa e as exacerbações da asma não são tão bem controladas sem os corticoides,[27] 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.[28] Não há dados durante a amamentação, visto que a excreção no leite materno é muito baixa.[29]

Para os anti-histamínicos preferir loratadina e cetirizina que apresentam perfis de segurança mais extensos,[30,31] embora um estudo de coorte nacional realizado na Dinamarca baseado em registro, tenha concluído que o cloridrato de fexofenadina durante a gravidez não parece estar associado a risco aumentado de desfechos fetais adversos.[32,33]

Os $ß_2$-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 $ß_2$-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 $ß_2$ do miométrio uterino, inibindo sua contração e retardando o trabalho de parto.[34,35] A administração parenteral (vias venosa e subcutânea) está associada à hipotensão arterial[34] e isquemia cerebral.[36] Pode ser observada hipoglicemia neonatal, especialmente em prematuros, quando altas doses de $ß_2$-agonistas forem administradas nas últimas 48 horas antes do parto. Se doses elevadas de $ß_2$-agonistas de curta ação (SABA) foram administradas durante o trabalho de parto, os níveis de glicose devem ser monitorados no recém-nascido nas primeiras 24h.[34] Para se evitar hipóxia fetal é importante tratar as exacerbações severas da asma de forma intensiva durante a gravidez com SABA, oxigênio e administração precoce de corticoides sistêmicos.



Por segurança, a GINA não recomenda mais o uso *regular* de SABA isoladamente na asma, isto é, em monoterapia. 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.[38] A estratégia atual é: o SABA que pode ser usado como terapia de alívio, mas sempre em conjunto com CI de manutenção e a opção preferencial sugerida pela GINA com a combinação — CI com um LABA em um único dispositivo (p. ex. budesonida e formoterol) em doses baixas quando necessário. Durante o trabalho de parto e no parto os medicamentos usuais habituais para controle devem ser tomados com a medicação para alívio se necessário. Exacerbações não são frequentes nem no trabalho de parto nem no parto, mas podem ocorrer devido à hiperventilação, sendo tratadas com SABA.

Os perfis farmacológicos e toxicológicos dos $ß_2$-agonistas de curta ação (SABAs) e dos $ß_2$-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 da asma, mas somente dois com dados de segurança suficientemente avaliados para utilização na gravidez: o salmeterol e o formoterol.[39] 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 CI, associação cujos benefícios superam quaisquer riscos relatados.

A terbutalina até 2011 era qualificada pelo FDA como classe B, enquanto todos os outros $ß_2$-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.[29] Agora a terbutalina é classificada como C. Esta mudança foi em decorrência às reações adversas graves, incluindo aumento da frequência cardíaca, hiperglicemia transitória, hipocalemia, arritmias cardíacas, edema pulmonar, isquemia miocárdica e morte, após a sua administração oral ou injetável em mulheres no tratamento e 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 gastresofágico. Se houver indicação para a sua utilização os níveis plasmáticos preconizados devem ser menores que o habitual, oscilando entre 5–12 $\mu g.mL^{-1}$ devido à menor ligação às proteínas. Como os $ß_2$-agonistas a teofilina inibe as contrações uterinas, provavelmente pelo aumento da AMPc e no feto determina taquicardia e irritabilidade.[40]

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.[41] 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 partos prematuros de 14,5% e 3,2% dos fetos apresentaram baixo peso ao nascer. No estudo 20 lactentes tiveram anomalias congênitas confirmadas, 7 (4,4%) das quais apresentaram 1 anomalia maior.[42]

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.[43] Não há estudos controlados na gravidez humana, 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.[33]

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).[44] A amoxicilina + clavulanato de potássio não é recomendada em paciente com risco de pré-parto (risco muito baixo de enterocolite necrosante no feto).[45] 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).[46] As cefalosporinas (B1) (B) podem também ser empregadas. Estudos em humanos concluíram que a cefuxroxima (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.[47] 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.[32]

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.[48] Infecções virais respiratórias são relatadas como uma causa significativa de exacerbações de asma durante a gravidez[49] 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-eclampsia).[50] 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.[51]

As vacinas COVID-19 oferecem às gestantes melhor proteção contra a doença que pode ser grave na gravidez a algumas mulheres. Mulheres grávidas que têm infecção sintomática COVID-19 têm 2 a 3 vezes mais chances de um parto prematuro. A vacinação COVID-19 é recomendada para gestantes, aquelas que pretendem engravidar agora ou que possam engravidar no futuro e mesmo na amamentação. Ou seja: todas as pessoas elegíveis, incluindo grávidas, amamentando, tentando engravidar agora ou que possam engravidar no futuro, devem receber uma dose de reforço e manter-se em dia com suas vacinas COVID-19.[52,53]

A sinusite, um conhecido gatilho para a asma, tem tem sido relatada como sendo seis vezes mais comum em grávidas do que em mulheres não grávidas.[54] Por outro lado a pneumonia é cinco vezes mais frequente em mulheres asmáticas do que em não asmáticas durante a gravidez.[55]

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.[56] No que concerne à 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%.[57-59] A vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13) é recomendada para mulheres em idade reprodutiva em 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.[57,59]

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 (SpO_2) menor que 95% na oximetria de pulso reflete uma PaO_2 menor que 60 mm Hg, levando à hipóxia fetal. Sempre que o PFE for menor que 200 l/min ou VEF_1 menor que 1 litro está indicada a realização da gasometria do sangue arterial. A PaO_2 deverá ser mantida sempre acima de 70 mm Hg ou a oximetria de pulso ≥ 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 O_2 entre 94–98% prevenindo-se a hipóxia materno-fetal. Sempre que se solicitar gasometria durante a gravidez, levar em conta os efeitos do que se chama *progesterona-driven*, com aumento da ventilação minuto, que conduz à relativa hipocapnia e alcalose respiratória com alta PaO_2 porém, sem alterar a SpO_2.

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 – "*stress dose*" – 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.

A hemorragia pós-parto (HPP) ainda é a maior causa global de morte materna, ocorrendo em 2,5 a 5% das parturientes. A HPP é definida pela OMS como perda de sangue de ≥ 500 ml dentro de 24 horas pós-parto ou ≥ 1000 ml após cesariana eletiva,[60-62] embora diversas definições alternativas tenham sido usadas para descrever a HPP e sua gravidade.[63-65]

Porém estudos observacionais tenham sugerido que as doenças pulmonares tenham pouca interferência na HPP, um estudo de coorte, incluindo quarenta publicações, mostrou que houve aumento significativo de hemorragia no pré-parto e pós-parto, salientando que mulheres com asma moderada/severa estavam sob maior risco.[66]

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, se possível, evitada.[36] As prostaglandinas E_1 ou E_2 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) no pós-parto podem causar broncospasmo, sendo a utilização da ocitocina (syntocinon) uma alternativa.

Como o risco de doença tromboembólica venosa pós-parto está aumentado naquelas com 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 gestantes sejam avaliadas quanto aos fatores de risco para se considerar a necessidade de profilaxia com heparina de baixo peso molecular.[67,68]

Se a tocólise se faz necessária, utilizar o salbutamol[69] e o sulfato de magnésio[70] por serem broncodilatadores. Outra possibilidade é o uso de bloqueadores de canal de cálcio, sendo a droga mais utilizada e estudada a nifedipina que apresenta potente efeito relaxante *in vitro* no miométrio.[71] Entretanto, não em conjunção com o sulfato de magnésio – o que pode causar bloqueio neuromuscular. 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 $ß_2$-agonistas por inalação, ou corticoides por via oral.[72,73] 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 preveni 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.[38]

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.[74] 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 cetamina tem a vantagem potencial de prevenir broncospasmo;[75] (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 $ß_2$-agonista no circuito de respiração anestésica.[76] 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.[77] O monitoramento fetal contínuo deve ser realizado quando a asma é malcontrolada ou severa.

A adrenalina não é recomendada no tratamento das exacerbações da asma na gravidez, pois causa vasoconstrição uterina e redução no fluxo sanguíneo uteroplacentário. A anafilaxia sistêmica durante a gravidez, trabalho de parto e parto pode ser catastrófica para a mãe e, especialmente, para o feto. Apresenta consequências clínicas dramáticas e potencialmente letais caso não haja reconhecimento imediato dos sintomas, tais como: dispneia, broncospasmo que podem ocorrer com opressão torácica e asma, além de choque.[78] Nesta situação é a hipotensão arterial materna a determinante da má perfusão uteroplacentária em decorrência da liberação de mediadores com consequente vasodilatação e aumento da permeabilidade com extravasamento e perda da resistência vascular pela anafilaxia.[79] Assim o tratamento não deve ser retardado utilizando-se a droga de escolha para o tratamento da anafilaxia que é a adrenalina intramuscular, que deve ser imediatamente administrada, minimizando morbidade e mortalidade materno-fetal.[80]

Não podem ser negligenciadas as comorbidades comumente associadas, incluindo a síndrome metabólica, diabetes Tipo 2, hipertensão, rinossinusite, doença do refluxo gastroesofágico, apneia obstrutiva do sono e hipotireoidismo/tireoidite de Hashimoto.

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.[81]

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.[82]

Programas de abandono do tabagismo precisam ser incentivados, pois o fumo durante a gravidez está fortemente associado ao parto prematuro, 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.[83,84] 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.[85] 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 aos filhos de não fumantes.[86,87] Portanto, as mulheres devem ser estimuladas a parar de fumar e encaminhadas a programas de cessação do tabagismo cognitivo/comportamental. As grávidas também devem ser informadas de que a exposição gestacional à fumaça de cigarro ou ao fumo passivo promovem a transmissão transgeracional de asma alérgica exacerbada e displasia broncopulmonar.[88] Outros membros da família também devem ser encorajados a parar de fumar ou evitar o fumo nas proximidades da grávida. Uma abordagem aos companheiros fumantes das gestantes merece 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.[89] Segundo a UCI TTURC (*University of California, Irvine – Transdisciplinary Tobacco Use Research Center*) após estudo prospectivo de 30 anos, os pesquisadores detectaram que crianças de mães que informaram ter 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.

Associação entre Asma, Ansiedade e Depressão

A gravidez representa uma fase de vulnerabilidade psicológica, mesmo para mulheres saudáveis. As mudanças anatômicas e fisiológicas junto aos sintomas na gravidez normal e os 'medos' em relação ao curso da gravidez e ao feto em desenvolvimento causam estresse adicional. A ansiedade e depressão são comuns durante a gravidez (6 a 15%) com prevalência semelhante àquela das não grávidas.[90] Na prática clínica, a depressão pode ser classificada grosseiramente como três padrões: depressão aguda, depressão aguda com recorrência e depressão maior crônica.[91] As associações entre ansiedade ou depressão materna propiciam desfechos adversos na gravidez como: pré-eclâmpsia e risco aumentado para cesariana.[90,92] Em mulheres com diagnóstico de ansiedade/depressão, as não tratadas tiveram maior chance para evoluir para cesárea eletiva em comparação com as mulheres sob medicação.

Considerações Finais

O risco de exacerbações da asma na gravidez está associado à gravidade da doença prévia, não adesão ao tratamento preventivo, idade avançada, tabagismo, excesso de peso, ganho de peso excessivo no primeiro trimestre (> 5 kg), além de fatores psicológicos como ansiedade e depressão. Dessa forma, uma abordagem integrada entre obstetras e pneumologistas é essencial para promover a adesão ao tratamento preventivo e reduzir o risco de exacerbações e a necessidade de corticoides sistêmicos.[93-96]

Estudos mostram que crianças obesas têm mais de 50% de chance adicional de desenvolver asma em comparação com crianças com peso normal.[97,98] Vale lembrar que o risco de asma infantil aumenta de forma proporcional ao IMC materno pré-gestacional.[99] Mulheres obesas apresentam prevalência de asma maior (14,6%) em relação àquelas com peso normal (7,9%) e sobrepeso (9,1%).[100] Essas pacientes tendem a ser menos responsivas a corticoides,[101-103] têm mais sintomas persistentes, maior número de hospitalizações[104] e pior qualidade de vida.

Está bem documentado que o controle adequado da asma durante a gravidez melhora a segurança gestacional e há indícios de que também reduza o risco de asma na criança.[105]

Anterior << Asma e Gravidez | Próximo >> Tratamento da Asma no Idoso

Referências

01.Williams DA. Asthma and pregnancy. *Acta Allergol* 1967; 22:311-23.

02.Nelson HS, Weber RW. Endocrine aspects of allergic diseases. *In*: Bierman CW, Pearlman DS, eds. *Allergic Diseases From Infancy to Adulthood.* Philadelphia:WB Saunders, 1988,ch15.

03.Bahna SL, Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol* 1972; 27:397-406.

04.Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, Gibson PG. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *Br J Obstet Gynaecol* 2011; 118:1314-1323.

05.Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting beta2-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:123-130.

06.Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 2013; 120 812-822.

07.Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, Newman RB, 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, McNellis D. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:283-8.

08.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Avaible from: www.ginasthma.org

09.Al Ghobain MO, AlNemer M, Khan M. Assessment of knowledge and education relating to asthma during pregnancy among women of childbearing age. *Asthma Res Pract* 2018; 4:2. doi: 10.1186/s40733-017-0038-x.

10.Koo SM, Kim Y, Park C, Park GW, Lee M, Won S, Yang HJ. Effect of Pregnancy on Quantitative Medication Use and Relation to Exacerbations in Asthma. *Biomed Res Int* 2017; 2017:8276190.

11.Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1379-84, 1384.e1.

12.Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, Stephenson MD; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod* 2015; 30:495-8.

13.Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod* 2013; 28:908-915.

14.Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013; 41:1082-1090.

15.Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled steroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:S1-26.

16.Greenberger PA, Anderson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983; 98:478-80.

17.Blais L, Beauchesne MF, Lemière C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:1229–1234.e4.

18.Schatz M. The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy. *Semin Perinatol* 2001; 25:145-52.

19.Dombrowski MP, Brown CL, Berry SM. Preliminary experience with triamcinolone acetonide during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1996; 5:310.

20.Schatz M. Asthma and pregnancy. Lancet. 1999; 353 (9160):1202–1204.

21. Källén B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003; 40(6):624-8. doi: 10.1597/02-077. PMID: 14577813.

22.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.

23.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.

24.Schatz M, Patterson R, Zeitz S, O'Rourke J, Melam H. Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient. *JAMA* 1975; 233:804-7.

25.Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requering corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:349-53.

26.Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:301-6.

27.Snyder RD, Snyder D. Corticosteroids for asthma during pregnancy. *Ann Allergy* 1978; 41:340-1.

28.Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, Chambers CD; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:618-25.

29.Datta31. Datta P, Rewers-Felkins K, Baker T, Hale TW. Transfer of montelukast into human milk during lactation. *Breastfeed Med* 2017 Jan/Feb;12:54-57. doi: 10.1089/bfm.2016.0162. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28002678.

30.The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 May;84(5):475-80.

31.Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohankar A. A review of antihistamines used during pregnancy. *J Pharmacol Pharmacother* 2012; 3:105-8.

32.Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, MacKillop L, Button BM, Coleman C, Johnson B, Albrechtsen C, Edenborough F, Rigau D, Gibson PG, Backer V. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J* 2020; 55:1901208.

33.Andersson NW, Torp-Pedersen C, Andersen JT. Association between fexofenadine use during pregnancy and fetal outcomes. *JAMA Pediatr* 2020; 174:e201316.

34.Goodman LS, Gilman A (Eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York, The McGraw-Hill Companies, Inc., 9th ed., International Edition, 1996.

35.Rayburn WF, Atkinson BD, Gilbert K, Turnbull GL. Short-term effects of inhaled albuterol on maternal and fetal circulations. *Am J Obst Gynecol* 1994; 171:770-3.

36.Rosene KA, Featherstone HJ, Benedetti TJ. Cerebral ischemia associated with parenteral terbutaline use in pregnant migraine patients. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:405-7.

37.Nelson-Piercy C, de Swiet M. Asthma during pregnancy. *Fetal Maternal Med Rev* 1994; 6:181-9.

38.Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention uptdated 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.

39.Gade EJ, Tidemandsen C, Hansen AV, Ulrik CS, Backer V. Challenges in the successful management of asthma during conception, pregnancy and delivery. *Breathe* 2022; 18:220013 doi: 10.1183/20734735.0013-2022.

40.Lim A, Stewart K, König K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011; 45:931-45.

41.Levi-Schaffer F, Mankuta D. Omalizumab safety in pregnancy. *JACI* 2020; 145:481-3.

42.Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, Wang Y, Veith J, Andrews EB. The Xolair Pregancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Immunol* 2015; 135:407-12.

43.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.

44.Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. *Epidemiology* 2012; 23:699–705.

45.Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi WO; ORACLE Collaborative Group. ORACLE- antibiotics for preterm prelabour rupture of the membranes: short-term and long-term outcomes. *Acta Paediatr* Suppl 2002; 91:12–15

46.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.

47.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.

48.Murphy VE, Powell H, Wark PA, Gibson PG. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant womwn witn and withouth asthma. *Chest* 2013; 144:420-7.

49.Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1046-54.

50.Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61:169-176.

51.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.

52.CDC – COVID-19 – Pregnant and Recently Pregnant People. Disponível nz internet: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnant-people.html

53.GOV. UK. JCVI - Issues new advice on COVID-19 vaccination for pregnant women. Disponível na internet: **https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-new-advice-on-covid-19-vaccination-for-pregnant-women**

54.Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Kärjä J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology* 1980; 18:83-6.

55.Munn MB, Groome LJ, Atterbury JL, Baker SL, Hoff C. Pneumonia as a complication of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1999; 8:151-4.

56.Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, Limpongsanurak S, Lumbiganon P, Tolosa JE. Pneumococcal vaccination during pregnancy for preventing infant infection. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1:CD004903.

57.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

58.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.

59.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.

60.WHO Guidelines Review Committee. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In: WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. edn. Geneva: World Health OrganizationWorld Health Organization; 2012.

61.Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth* 2012; 109:851-63.

62.Wise A, Clark V. Strategies to manage major obstetric haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:281-7.

63.Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991; 77:69-76.

64.Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991; 77:77-82.

65.Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-

control study. *BMJ* 2001; 322:1089-93.

66.Wang G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, Gibson PG. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27:934-42.

67.Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-Top Guideline 37a. 2015. Disonível na internet: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf Acesso em:: 14 de novembro de 2020.

68.Oliveira ALML, Marques MO. Profilaxia de tromboembolismo venoso na gestação *J Vasc Bras* 2016 ;15:293-301.

69.Phupong V, Charakorn C, Charoenvidhya D. Oral salbutamol for treatment of preterm labor. *J Med Assoc Thai*. 2004 Sep; 87(9):1012-6. PMID: 15515999.

70.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.

71.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.

72.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 2021.

73.Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Prednisone. [Updated 2018 Oct 31]. Disponivel em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501077/ Acesso em: 25 de maio de 2020.

74.Hagerdal M, Morgan CW, Summer AE et al. Minute ventilation and oxygen consumption during labor with epidural analgesia. *Anesthesiology* 1983; 59:425-7.

75.Hirshman CA, Downes H, Farbood A et al. Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *Br J Anaesthesia* 1979; 518:713-718.

76.Hanowell, LH, Fung, DL. ¬ Anesthesia for Asthmatic Patients. *In*: M. Eric Gershin and Timothy E. Albertson. *Bronchial Asthma.* New Jersey; 2001:383-399.

77.Peterfreund RA, Niven RW, Kacmarek RM. Syringe-activated metered dose inhalers: a quantitative laboratory evaluation of albuterol delivery throug nozzle extensions. *Anesth Analg* 1994; 78:554-558.

78.Castells, MC, Horan RF, Ewan PW, Church MK. Anaphylaxis. *In* : Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. *Allergy*. London: Mosby. 2001163-173.

79.Nuñez-Borque E, Fernandez-Bravo S, Yuste-Montalvo A and Esteban V. Pathophysiological, Cellular, and Molecular Events of the Vascular System in Anaphylaxis. *Front. Immunol* 2022; 13:836222. doi: 10.3389/fimmu.2022.836222.

80.Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:597-606.

81.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.

82.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.

83.Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, Weiss ST, Speizer FE. The effect of maternal smoking during pregnancy on early lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1129-35.

84.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; 107:389-94.

85.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.

86.Goldstein H. Cigarette smoking and low birthweight babies. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114:570-3.

87.Oliveira MVC, Sales MPU. Tabagismo passivo. *J Bras Pneumol* 2004; 30 suppl.2:S65.

88.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.

89.Associação Médica Americana. *Guia Essencial da Asma. Informações médicas qualificadas e claras para a sua família*. Rio de Janeiro: Anima Editora; 2004.

90.Rejnö G, Lundholm C, Öberg S, Lichtenstein P, Larsson H, D'Onofrio B, Larsson K, Saltvedt S, Brew BK, Almqvist C. Maternal anxiety, depression and asthma and adverse pregnancy outcomes - a population based study. *Sci Rep* 2019; 9:13101.

91.Hu Z, Song X. Association between asthma and the dynamic nature of depression. *J Affect Disord* 2023;322:212-213.

92.Rejnö G, Lundholm C, Larsson K, Larsson H, Lichtenstein P, D'Onofrio BM, Saltvedt S, Almqvist C. Adverse Pregnancy Outcomes in Asthmatic Women: A Population-Based Family Design Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:916-922.e6.

93.Robijn AL, Bokern MP, Jensen ME, Barker D, Baines KJ, Murphy VE. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022; 31(164):220039.

94.Grarup PA, Janner JH, Ulrik CS. Passive smoking is associated with poor asthma control during pregnancy: a prospective study of 500 pregnancies. *PLoS One* 2014; 9(11):e112435.

95.Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Excessive gestational weight gain in first trimester is a risk factor for exacerbation of asthma during pregnancy: a prospective study of 1283 pregnancies. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(2):761-767.

96.Bokern MP, Robijn AL, Jensen ME, Barker D, Callaway L, Clifton V, Wark P, Giles W, Mattes J, Peek M, Attia J, Seeho S, Abbott A, Gibson PG, Murphy VE. Factors Associated with Asthma Exacerbations During Pregnancy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(12):4343-4352.e4.

97.Hu M, Zhao X, Liu Y, Zhou H, You Y, Xue Z. Complex interplay of gut microbiota between obesity and asthma in children. *Front Microbiol* 2023; 14:1264356.

98.Malden S, Gillespie J, Hughes A, Gibson AM, Farooq A, Martin A, Summerbell C, Reilly JJ. Obesity in young children and its relationship with diagnosis of asthma, vitamin D deficiency, iron deficiency, specific allergies and flat-footedness: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2021; 22:e13129.

99.Rosenquist NA, Richards M, Ferber JR, Li DK, Ryu SY, Burkin H, Strickland MJ, Darrow LA. Prepregnancy body mass index and risk of childhood asthma. *Allergy* 2023; 78:1234-1244.

100.Akinbami LJ, Fryar CD. Current Asthma Prevalence by Weight Status Among Adults: United States, 2001-2014. NCHS Data Brief. 2016; 239:1-8. PMID: 27019018.

101.Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:682–7.

102.Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007; 1:2240-7.

103.Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006; 27:495–503.

104.Luthe SK, Hirayama A, Goto T, et al. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6:1936–1941.e4.

105.Morten M, Collison A, Murphy VE, Barker D, Oldmeadow C, Attia J, Meredith J, Powell H, Robinson PD, Sly PD, Gibson PG, Mattes J. Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(6):1765-1772.e4.