

ARTIGO DE REVISÃO/REVISION ARTICLE

Asma e gravidez – eficácia e segurança da medicação durante a gravidez

Asthma and pregnancy – efficacy and safety of medication during pregnancy

MARIA DA GRAÇA FREITAS¹, ANA CRISTINA DUARTE²

RESUMO

A asma é um dos problemas médicos que mais frequentemente complica a gravidez, com uma prevalência que se estima entre 4 a 7 %. O curso da asma durante a gravidez é variável, verificando-se um agravamento dos sintomas em cerca de um terço das grávidas. O período mais crítico situa-se entre a 24.ª e a 36.ª semanas. Após o parto, a tendência é para a remissão dos sintomas nos três meses seguintes, sendo de esperar nas sucessivas gravidezes

ABSTRACT

Bronchial asthma is one of the most common medical problems in pregnancy, with prevalence around 4-7 %. Asthma clinical course is variable, with worsening of symptoms in one third of the cases. The most critical period occurs between the 24th and 36th week of gestation. Symptoms usually regress completely after delivery during the following three months and they are expected to recur, with the same pattern, in subsequent pregnancies. Asthma

¹ Especialista em Pneumologia - Hospital CUF Descobertas.

² Assistente Hospitalar do Hospital José Fernandes – Beja.

Recebido para publicação/*Received for publication*: 04.01.08
Aceite para publicação/*Accepted for publication*: 04.09.29

um padrão de comportamento idêntico. O controlo da asma durante a gravidez baseia-se na educação da grávida e na prescrição de uma medicação segura, preferencialmente por via inalatória, que previna o aparecimento das crises. Na asma crónica, os fármacos actualmente existentes — corticóides inalados — previnem de forma eficaz o aparecimento das crises de asma, sem riscos para o feto (beclometasona e budesonido). Aos corticóides inalados existe uma sucessão de fármacos a associar — broncodilatadores agonistas beta de acção curta ou retardada — de acordo com o grau de obstrução brônquica existente e frequência das crises. No tratamento farmacológico da asma aguda, as recomendações terapêuticas não devem ser subestimadas, pois numa asma não controlada aumenta o risco de aparecimento de complicações (aumento da incidência de baixo peso e prematuros) em número superior ao eventual risco de uma medicação.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (5): 405-419

Palavras-chave: Asma, gravidez, farmacoterapia.

control during pregnancy depends on pregnant patient education and safe medication, preferably inhaled, that prevents crises. In chronic asthma, usually prescribed drugs (inhaled corticosteroids: beclometasone and budesonide) are effective and safe to the fetus. There are several drugs to be added to inhaled steroids - beta agonists bronchodilators: short and long acting – according to the severity of bronchial constriction and frequency of crises. Treatment of acute asthma should follow recommended guidelines, since uncontrolled asthma increases more the risk of pregnancy complications (low birth weight and premature delivery) than the eventual medication risks to pregnancy.

REV PORT PNEUMOL 2004; X (5): 405-419

Key-words: Asthma, pregnancy, pharmacotherapy.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas com aumento da hiperreactividade das vias aéreas a variados estímulos, o que determina o aparecimento de episódios recorrentes de pieira, dificuldade respiratória, opressão torácica e tosse, particularmente durante a madrugada ou manhã. Estes episódios são geralmente acompanhados por uma obstrução variável do débito das vias aéreas, que pode reverter espontaneamente ou sob terapêutica¹.

Estima-se que a nível mundial a asma afecte cerca de 5 % da população adulta, com uma tendência crescente. Na mulher, a asma brônquica complica cerca de 1 a 4% das gravidezes; recentemente, Michael Schatz² aponta para valores de 7% (Seattle-ATS 2003).

O curso da asma durante a gravidez é variável,

sendo comum referir que cerca de um terço melhora, um terço mantêm-se estável e um terço agrava a sua situação. Nas doentes com asma sintomática, o período mais crítico situa-se entre as 24.^a e 36.^a semanas de gestação, igualmente por razões desconhecidas, as grávidas estão menos sintomáticas entre as 37.^a e 40.^a semanas. Durante o parto só cerca de 10 % das doentes referem exacerbação dos sintomas. Após o parto a tendência é para a asma reverter, verificando-se habitualmente um retorno dos sintomas nos 3 meses seguintes³. Nas sucessivas gravidezes é de esperar um padrão de evolução idêntico.

Os mecanismos responsáveis pela modificação da asma durante a gravidez, que vão desde as alterações da fisiologia respiratória até às variações hormonais, estas com um papel ubíquo, constituem um campo de investigação actual^{4,5,6,7}.

O controlo da asma durante a gravidez é fundamental para evitar complicações para a mãe e filho, sendo uma das causas que mais frequentemente leva à prescrição médica. A escolha dos medicamentos durante a gravidez constitui uma causa de grande ansiedade quer para o médico que os prescreve, quer para a doente, que habitualmente os encara com grande desconfiança, pelo risco de serem lesivos para o feto.

A FDA (*Food and Drug Administration*) estabeleceu cinco categorias de medicamentos baseadas na segurança para o feto, situando-se grande parte da medicação anti-asmática no grupo C, o que remete para o médico a decisão do risco-benefício. Terapêutica farmacológica “segura” durante a gravidez é definida como a terapêutica cujo risco aparente é menor para a mãe e feto, do que o risco de aparecimento de uma asma não controlada que pode surgir se o fármaco não for utilizado.

Por último, a análise das complicações da gravidez e desenvolvimento fetal nas grávidas asmáticas e população em geral não evidenciou diferenças no que diz respeito aos seguintes parâmetros: mortalidade fetal, neonatal ou perinatal, aumento da incidência de baixo peso (2500 g) ou pré-termo (< 37 sem.), malformações congénitas, síndrome de dificuldade respiratória ou índice de Apgar.

FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA NA GRAVIDEZ

O efeito da gravidez na história natural da asma tem sido objecto de numerosas investigações cujos resultados variam muito pouco. Estudos retrospectivos sugerem que cerca de um terço das mulheres refere um agravamento das queixas, enquanto cerca de um terço a um quarto melhora. Os mecanismos responsáveis por estas variações permanecem em parte desconhecidos (Quadro I). Sabe-se também, como refere Williams Mabie^{7,8,9}, que cerca de 63% de um total de 63 mulheres seguidas durante duas gravidezes sucessivas evidenciaram fenótipos

QUADRO I

Alterações fisiológicas durante a gravidez
que podem alterar o curso da asma

Factores que podem melhorar a asma:

- Efeito pulmonar do cortisol livre circulante
- Estrógeno e progesterona potenciam a broncodilatação
- Diminuição dos níveis de histamina, mediadora da broncoconstrição, devido a um aumento da histaminase circulante
- Aumento da resposta adrenérgica beta por aumento dos níveis de glucocorticóides
- Prostaglandina E mediadora da broncodilatação
- Prostaglandina I₂ favorece uma estabilização brônquica
- Factor natriurético auricular induz broncodilatação
- Aumento da semivida ou diminuição da proteína que se liga aos broncodilatadores endógenos ou exógenos

Factores que podem agravar a asma:

- Diminuição dos efeitos do cortisol pulmonar devido à inibição competitiva dos receptores pela progesterona, aldosterona e desoxicorticosterona
 - Prostaglandina F_{2a} mediadora da broncoconstrição
 - Diminuição da capacidade residual funcional predispõe ao encerramento das vias aéreas ao nível de volume corrente
 - Aumento do refluxo gastroesofágico
 - Aumento da proteína básica *major* placentária que atinge o pulmão
 - Aumento de infecções respiratórias bacterianas e virais podem desencadear/agravar a asma
-

clínicos de asma semelhantes.

Comparando as características clínicas das mulheres que melhoram com as que referem um agravamento da sintomatologia asmática, formulou-se a hipótese de que o factor *major* determinante do comportamento da asma seria a modificação do “efeito corticóide” que ocorre na mulher durante a gravidez. Podendo definir-se duas situações com sentidos opostos, broncodilatação

versus broncoconstrição. O aumento do cortisol livre durante a gravidez determina um aumento das interações entre o cortisol pulmonar e os receptores dos glucocorticóides, com consequente aumento do efeito corticóide pulmonar favorecendo a broncodilatação. Por outro lado, a progesterona, aldosterona e desoxicorticosterona também aumentam durante a gravidez, entrando em competição com o cortisol nos receptores de glucocorticóides, favorecendo neste caso a broncoconstrição. Ou seja, nas grávidas cuja asma melhora, é possível admitir uma interação favorável entre o cortisol livre e os receptores pulmonares quantitativamente superior à inibição induzida pela progesterona, aldosterona e desoxicorticosterona. Nas mulheres cujos sintomas de asma se agravam, dá-se um fenómeno inverso, com inibição dos receptores dos glucocorticóides.

Diversas observações são consistentes com a teoria da gradação do agonismo/antagonismo dos receptores dos corticóides: primeiro, nas grávidas que melhoram, assiste-se a um declinar progressivo dos sintomas à medida que a gravidez avança coincidindo com a subida gradual do cortisol livre; segundo, nas grávidas que pioram, assiste-se a um agravamento dos sintomas nas semanas 29 e 36, altura em que a progesterona está no pico; terceiro, nas últimas quatro semanas assiste-se a uma melhoria dos sintomas em todas as grávidas, coincidindo com a subida adicional de cortisol livre durante este último período, ignorando o efeito inibidor da progesterona, aldosterona e desoxicorticosterona, mesmo nas doentes cuja asma se agravou durante a gravidez; por último, durante o trabalho de parto os sintomas de asma são uma raridade, o que se deve a um aumento adicional de corticóide livre que ocorre nesta altura.

Existem ainda outros mecanismos alternativos a considerar; assim, no subgrupo de asmáticas que melhoram, podemos relacionar esta melhoria com o aumento dos níveis de progesterona e estrogénio, que aumentam com a progressão da gravidez. A melhoria da asma nas últimas quatro semanas e

durante o trabalho de parto pode estar parcialmente relacionada com o aumento da prostaglandina E. A descida da criança nas últimas semanas também irá contribuir para a melhoria da relação ventilação/perfusão¹⁰.

No que diz respeito às modificações da função respiratória durante a gravidez, há vários aspectos a ter em consideração. O aumento progressivo do volume uterino na cavidade abdominal vai-se reflectir na posição de relaxamento do diafragma, com elevação deste na cavidade torácica de cerca de 4 cm; no entanto, as consequências funcionais são modestas, pois, à excepção da capacidade residual funcional, os volumes pulmonares pouco se modificam. Do ponto de vista dinâmico, a subida do diafragma com diminuição do volume de reserva expiratória reduz a força de retracção elástica sobre os brônquios e calibre brônquico, favorecendo a broncoconstrição. Igualmente a hiperventilação induzida pela produção de progesterona induz uma hipocápnia (28 a 30 mmHg) que pode favorecer a broncoconstrição. Inversamente, outros factores hormonais (estrogénio, progesterona e glucocorticóides) muito aumentados no decurso da gravidez exercem um efeito relaxante sobre a musculatura brônquica. Na prática, medições seriadas do grau de obstrução das vias aéreas (VEMS, relação entre VEMS /capacidade vital forçada) não sofrem modificações apreciáveis durante a gravidez normal^{11,12}.

Relativamente à oxigenação fetal, sabe-se que está dependente da oxigenação materna através da placenta, actuando a placenta humana como um simples permutador. O oxigénio da veia umbilical fetal está em equilíbrio com oxigénio da veia uterina materna, a PaO₂ fetal oscila entre 26 a 32 mmHg, com saturações de 80 a 90%, a PaCO₂ varia entre 38 a 42 mmHg e o pH varia entre 7,30 e 7,35. O feto tolera esta relativa hipoxemia devido ao aumento da capacidade de transporte de O₂ da hemoglobina fetal, desvio da curva de dissociação da oxi-hemoglobina que favorece a entrega de oxigénio ao feto, aumento do débito cardíaco fetal

com distribuição preferencial para órgãos vitais, como o cérebro e coração. No entanto, uma hipoxemia materna (sobretudo se inferior a 60 mmHg) reduz de forma drástica o teor de O₂ do feto, de igual modo uma redução do débito uterino por vasoconstricção exógena (induzida por fármacos como a epinefrina, norepinefrina, ou altas doses de dopamina) ou endógena (choque), desidratação ou alcalose materna significativa, pode comprometer a oxigenação fetal. Também uma diminuição do teor de oxigenação da mãe, por anemia profunda, hipoxemia ou alterações da saturação da oxi-hemoglobina podem comprometer a saúde fetal. Quando a hipoxia fetal é consequência da hipoxia materna, a terapêutica da mãe com oxigénio repõe os níveis de O₂ do feto.

TRATAMENTO DA ASMA

A asma é uma doença crónica, de comportamento variável, não curável; no entanto, o tratamento adequado, na maioria das situações, proporciona um controlo efectivo da doença¹³.

O tratamento é orientado para várias direcções: prevenir a doença, controlar a sintomatologia e evitar ou reduzir ao mínimo as exacerbações.

A identificação e evicção dos factores desencadeantes das crises, em particular os alérgenos de interior (ácaros do pó da casa, animais de estimação), fumo do tabaco e outros poluentes que podem agravar uma asma preexistente, faz parte da prevenção primária e secundária.

Na prática, os objectivos gerais do tratamento da asma na grávida são:

- controlar os sintomas;
- prevenir as crises e seu tratamento precoce, de modo a evitar a hipoxia materno-fetal;
- manter uma função pulmonar tão próxima, quanto possível, do normal;
- manter actividade diária, incluindo o exercício;

- evitar os efeitos adversos da medicação para a mãe e feto;
- prevenir a limitação irreversível do débito aéreo;
- prevenir a mortalidade da asma;
- fazer nascer e amamentar uma criança saudável.

A educação da grávida asmática e a articulação de uma forma multidisciplinar dos vários especialistas envolvidos (clínico geral, obstetra e pneumologista) são o garante da adesão à terapêutica e da optimização dos resultados.

Plano de tratamento individual

Sendo a gravidez um período muito especial para a futura mãe, frequentemente pouco informada sobre os riscos da submedicação, devemos privilegiar um tratamento tanto quanto possível individualizado e objectivado quantitativamente. Neste contexto, o uso dos debitómetros-*peak flow meter* torna-se extremamente útil, ao permitir à doente monitorizar o seu grau de obstrução brônquica e aprender a diferenciar a “dispneia da gravidez” por hiperventilação fisiológica e ansiedade da “dispneia asmática” por broncoespasmo e, sobretudo, reconhecer a zona de perigo em que deve entrar de imediato em contacto com o seu médico ou serviço de urgência⁵.

O *peak flow meter* de fácil manuseio permite à grávida medir o seu débito expiratório máximo ou *peak flow* (conhecido por PEF — *peak expiratory flow* ou DEMI — débito expiratório máximo instantâneo).

Após a determinação do melhor valor pessoal do DEMI em que a doente está estável, podem-se estabelecer três zonas de segurança para os esquemas terapêuticos. A **zona verde** (80 a 100 % do melhor valor pessoal) significa que a doente está estável e deve manter a medicação habitual; a **zona amarela** (60 a 80 % do melhor valor pessoal do

DEMI) significa que a situação se está a deteriorar e constitui um alerta para a necessidade de medicação adicional já recomendada pelo seu médico num plano escrito; a **zona vermelha** (DEMI inferior a 60 % do seu melhor valor pessoal) significa que a doente está numa situação de urgência e que deve seguir o plano de acção recomendado para as crises e procurar de imediato cuidados médicos.

Tratamento farmacológico

A relutância em prescrever medicação anti-asmática — especialmente corticóides — durante a gravidez, sobretudo no primeiro trimestre, foi atribuída ao receio de aparecimento de malformações congénitas. O risco potencial de maior efeito teratogénico corresponde ao período em que os órgãos se estão a desenvolver rapidamente: nos humanos ocorre entre a 4.^a e a 10.^a semanas após a última menstruação. O período fetal que vai das 12 semanas até ao termo caracteriza-se pelo crescimento e maturação funcional. O efeito adverso dos fármacos neste período de gestação pode manifestar-se por anomalias do crescimento intra-uterino e função cerebral.

O risco de uma asma não controlada é superior ao risco de uma terapêutica apropriada. A decisão de proibir o uso de uma terapêutica farmacológica efectiva numa grávida asmática sintomática pode ser encarado como um acto de negligência médica.

A escolha de uma determinada medicação durante a gravidez é baseada nos seguintes pressupostos^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21}:

1. Dados humanos. Existem dados humanos baseados em casos clínicos, estudos de caso-controlo, estudos de *cohort*, sendo estes últimos de confiança, raramente incluem um número suficiente de casos, de modo a demonstrar uma relação de causalidade. No entanto, havendo a possibilidade de se poder escolher entre várias terapêuticas efectivas,

há que evitar os fármacos associados a efeitos adversos.

2. Dados animais. Se um determinado fármaco é utilizado em animais e não evidencia qualquer risco de toxicidade, é provável que o seu potencial de toxicidade para os humanos seja negligenciável.
3. Categorias da FDA. Em 1979, a *United States Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu cinco categorias de medicamentos para indicar drogas com potencial risco de efeitos adversos durante a gravidez.
4. Outras considerações. Um medicamento de aplicação tópica deve, na generalidade, ser preferível a um medicamento por via sistémica, devido à reduzida penetração fetal. Um medicamento já antigo, para o qual já existe uma longa prática de utilização na grávida, deve ser preferencialmente utilizado em detrimento da última novidade.

Categorias de medicamentos definidas pela FDA que dizem respeito ao grau de segurança dos fármacos utilizados durante a gravidez (Quadro II):

Classe A – drogas que foram submetidas a estudos controlados em mulheres grávidas e foram consideradas seguras;

Classe B – drogas que não foram submetidas a estudos específicos em grávidas, não tendo sido detectados efeitos secundários em grávidas que os usaram;

Classe C – foram detectados efeitos secundários em estudos animais, mas ainda não foram detectados nos humanos;

Classe D – drogas com efeitos adversos documentados nos fetos. Não devem ser usadas na gravidez;

Classe X – drogas contra-indicadas na gravidez.

A asma, como foi referido, pode ser desencadeada por inúmeros factores, incluindo alérgenos, infecções do tracto respiratório superior, exercício,

QUADRO II

Classificação dos fármacos durante a gravidez (FDA)

CLASSIFICAÇÃO	FÁRMACO	(FDA)
Broncodilatadores agonistas beta	Terbutalina (1974)	B
	Salbutamol (1981)	C
	Epinefrina (antes 1938)	C
	Orciprenalina (1973)	C
	Pirbeterol (1978)	C
	Salmeterol (1993)	C
Metilxantinas	Teofilina	C
	Aminofilina	C
Anticolinérgicos	Brometo de ipratrópio	B
Corticosteróides	Prednisona (sistémica)	B
	Prednisolona (sistémica)	C
	Beclometasona (inalada)	C
	Budesonido (inalado)	B
	Triancinolona (inalada)	C
	Flunisolodo (inalada)	C
	Fluticasona (inalada)	C
	Beclometasona (inalada)	C
Estabilizadores dos mastócitos	Cromoglicato dissódico	B
	Nedocromil	B
Anti-leucotrienos	Zafirlucaste	B
	Montelucaste	B
	Zileuton	C
Anti-histamínicos	Clorfeniramina	B
	Astemizol	C
	Loratadina	B
	Cetirizina	B
	Fexofenadina	C
Descongestionantes	Pseudoefedrina	C

aspirina, anti-inflamatórios não esteróides, agentes irritantes, como o fumo do tabaco ou fumos químicos, factores meteorológicos, como a humidade. Se bem que muitos destes factores sejam difíceis de eliminar, a actuação do médico deve privilegiar o afastamento dos agentes desencadeantes, pois só assim o controlo da asma será mais efectivo requerendo menor medicação.

Alergia/sinusite – Cerca de 75% dos doentes com asma têm alergia, com testes cutâneos positivos para alérgenos inalados, sendo os mais comuns os ácaros do pó da casa, pólenes, epitélios dos animais. Pode ser necessário alterar o ambiente doméstico para minimizar a exposição.

A sinusite ocorre com muita frequência durante a gravidez e pode complicar cerca de 1 a 2 % das gravidezes. É uma causa frequente de deterioração do controlo da asma e necessita de ser tratada de uma forma agressiva, com descongestionantes tópicos (oximetazolina < 6 dias), se necessário, pseudoefedrina (categoria C), 30 a 60 mg/cada 6 horas e antibióticos, frequentemente continuados durante 3 semanas. A amoxicilina é o antibiótico de escolha; nas doentes alérgicas à penicilina, recomendamos a eritromicina.

Cessaçãotabágica – A importância da cessação tabágica durante a gravidez deve ser um imperativo. O uso do tabaco aumenta o risco de aborto e hemorragias e restringe o desenvolvimento do feto. A substituição da nicotina sob a forma de pastilha elástica é aceitável durante a gravidez (categoria C). O uso de *patch* ou *spray* nasal ainda não foram avaliados, pelo que o seu uso não é recomendado (categoria D).

Refluxo gastroesofágico – O relaxamento do esfíncter esofágico inferior durante a gravidez está associado a um aumento do refluxo gastro-esofágico (RGE), afectando cerca de um terço das grávidas, podendo ser responsável por sintomas que mimetizam a asma ou agravam uma asma preexistente. A maior parte das doentes tem relutância em adicionar fármacos, por isso a atitude inicial será a de promover refeições pequenas e elevar os pés da cabeceira da cama. Muitas doentes necessitam de anti-ácidos, tomados quando necessário. Se estas medidas falham, podemos associar bloqueadores de histamina (H₂) – categoria B. Algumas doentes podem precisar de inibidores da bomba de prótons, lansoprazol (categoria B), ou panto-

prazol (categoria C). Se a doente está a tomar xantinas devemos ter em atenção os níveis de teofilina e pensar em descontinuar este fármaco, devido aos seus efeitos adversos de exacerbação do RGE.

TRATAMENTO DA ASMA CRÓNICA

A asma, de acordo com a frequência e gravidade das crises, pode ser dividida em quatro categorias ou graus de gravidade (Quadro III), aos quais correspondem respectivamente vários patamares ou degraus de terapêutica (Quadro IV). A adição de um novo fármaco deve ser feita de uma forma sequencial, de acordo com as recomendações terapêuticas do *National Asthma Education Program Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy*, que se baseia,

no essencial, nas recomendações GINA adaptadas a este subgrupo particular de doentes^{1, 22, 23}. A terapêutica a utilizar deve ser administrada preferencialmente por via inalatória, otimizando-se a penetração dos fármacos com uma técnica inalatória adequada e uso de câmaras expansoras

1. Asma intermitente ligeira — Quando os sintomas surgem menos do que uma vez por semana, os sintomas nocturnos são uma raridade, menos do que duas vezes no mês. Entre as crises a doente permanece assintomática. O DEMI ou PEF situa-se acima dos 80% dos valores teóricos com uma variabilidade do DEMI inferior a 20% nas 24 horas. A terapêutica proposta baseia-se nos broncodilatadores, **agonista-beta de início rápido** e curta duração de acção **salbutamol** (categoria C) ou **terbutalina** (categoria B).

QUADRO III

Graus de gravidade da asma durante a gravidez (*Working Group on Asthma and Pregnancy*)

Categoria	Frequência/gravidade dos sintomas	VEMS ou DEMI
Intermitente ligeira	Sintomas < 1 vez na semana Sintomas nocturnos < 2 vezes/mês Exacerbações breves Assintomática entre os episódios	≥ 80% do teórico variabilidade < 20%
Persistente ligeira	Sintomas > 1 vez/sem. Não diariamente Sintomas nocturnos > 2/mês Exacerbações podem interferir na actividade e sono	≥ 80% do teórico variabilidade 20 a 30%
Persistente moderada	Sintomas diários Sintomas nocturnos > 1/semana Exacerbações interferem na actividade e sono	60 a 80% do teórico variabilidade > 30%
Persistente grave	Sintomas diariamente Exacerbações frequentes Sintomas nocturnos frequentes Limitação da actividade física	< 60 % do teórico variabilidade > 30%

QUADRO IV

Patamares de terapêutica para a asma crónica durante a gravidez (*Working Group on Asthma and Pregnancy*)

Categoria	Patamares de terapêutica
Intermitente ligeira	- Agonistas beta de acção curta quando necessário * (presentes em todas as categorias)
Persistente ligeira	- Cromoglicato inalado (ou nedocromil se o utilizava ant.) - Substituir por corticóides inalados (se o ant. não for adequado)
Persistente moderada	- Corticóides inalados ** - Continuar c/ salmeterol nas doentes que já o utilizavam - Associar teofilina oral ou salmeterol inalado nas doentes não controladas com doses médias de corticóides inalados
Persistente grave	- Todos os anteriores mais corticóides per os (dias alt. ou diariamente se necessário)

* - O mais utilizado é a terbutalina (salbutamol)

** - Utilizar a beclometasona ou o budesonido se os corticóides inalados são iniciados na gravidez. Continuar com o corticóide inalado que a doente já utilizava, com bons resultados, antes da gravidez. Considerar o budesonido se a doente necessitar de doses altas de corticóides inalados.

2. Asma persistente ligeira — Quando os sintomas surgem mais do que uma vez por semana, embora não diariamente, as crises nocturnas são superiores a duas vezes no mês mas menos do que uma por semana. O DEMI ou PEF situa-se acima dos 80% dos valores teóricos com uma variabilidade de 20 a 30% nas 24 horas. Está indicada a introdução de fármacos preventivos das crises, o **cromoglicato dissódico** (categoria B) ou **nedocromil** (categoria B) ou a sua substituição, se estes não forem adequados, pelos **corticóides inalados** em doses baixas, 250 a 500 mcg de **beclometasona** (categoria C) 200 a 400 mcg de **budesonido** (categoria B). Os **broncodilatadores de início rápido** e curta duração de acção, como a **terbutalina** e **salbutamol**, estão sempre presentes como fármacos de recurso, para alívio imediato.

3. Asma persistente moderada — Quando os sintomas são diários, crises nocturnas mais do que uma vez durante a semana, havendo já a referir uma interferência destes sintomas na actividade diária, que pode ser afectada. O DEMI ou PEF, quando avaliado, situa-se entre os 60 a 80% dos

valores teóricos, com uma variabilidade diária superior a 30%. A terapêutica proposta baseia-se nos **corticóides inalados** em doses médias (500 a 1000 mcg de **beclometasona** ou 400 a 800 mcg de **budesonido**) e **broncodilatadores de início rápido** e curta duração de acção. Se a doente já utilizava os broncodiladores de acção longa, como o salmeterol (categoria C) ou formoterol (categoria C) para controlo da sua asma, pode continuar com eles. Nas doentes não controladas com doses médias de corticóides, pode associar-se a **teofilina** (categoria C) ou os **broncodilatadores de acção longa**.

4. Asma persistente grave — Quando os sintomas são contínuos, com sintomas nocturnos frequentes, a actividade diária está limitada. O PEF/DEMI situa-se abaixo dos 60% com uma variabilidade diária superior a 30% nas 24 horas. Para além dos **corticóides inalados** em doses altas (>1000 mcg para a beclometasona e 800 mcg para o budesonido), **broncodilatadores de acção curta e/ou prolongada**, **teofilina**, está indicada a introdução de **corticóides per os**, dias alternados ou diariamente, se necessário.

Agonistas beta-adrenérgicos de acção curta

— Todos os broncodilatadores beta-dois adrenérgicos parecem ser seguros durante a gravidez. Pertencem todos à categoria C da FDA, à excepção da terbutalina — categoria B. Há uma grande experiência com a terbutalina. Num estudo que incluiu 259 mulheres que utilizaram broncodilatadores (sobretudo o metaproterenol), 118 utilizaram-nos no 1.º trimestre da gravidez, não se tendo verificado um aumento significativo de mortalidade perinatal, malformações congénitas, nascimento de pré-termo, baixo peso ao nascer, complicações no trabalho de parto ou hemorragia.

Os agonistas beta-adrenérgicos são também utilizados com agentes tocolíticos, inibidores do trabalho de parto. Quando são administrados por via sistémica com esta indicação, pode surgir taquicardia, hipoglicemia e tremor: são considerados efeitos acessórios reversíveis, não constituindo uma contra-indicação à sua utilização.

A epinefrina pode causar vasoconstricção da circulação útero-placentária, pelo que o *Working Group on Asthma and Pregnancy* não recomenda a sua utilização durante a gravidez²⁴.

Agonistas beta-adrenérgicos de acção longa

— Os agonistas beta-adrenérgicos de acção longa, de que é exemplo o salmeterol (categoria C), estão recomendados às doentes em conjunto com os corticóides inalados, para controlo dos sintomas, em particular os sintomas de aparecimento nocturno. Não devem ser utilizados como terapêutica de alívio durante as crises.

Anticolinérgicos — Os anticolinérgicos não fazem parte das recomendações terapêuticas da asma crónica. A sua utilização durante a gravidez é segura, não se tendo demonstrado efeitos adversos para o desenvolvimento do feto. Pode ocorrer taquicardia fetal quando da administração de atropina (categoria C) sistémica à mãe. A inexistência de efeitos sistémicos na mãe com a utilização do

brometo de ipratrópio inalado (categoria B) torna negligenciável os seus efeitos sobre o feto.

Cromoglicato dissódico e nedocromil — As cromonas inibem a libertação de histamina e outros mediadores dos mastócitos. Podem ser utilizadas na rinite alérgica ou na asma, sob a forma de inalador pressurizado de dose controlada (*MDI-metered dose inhaler*). Não há dados disponíveis em humanos sobre o novo agente nedocromil, no entanto estudos nos animais sugerem que o fármaco é seguro durante a gravidez. O cromoglicato e nedocromil pertencem à categoria B.

Corticóides inalados — O tratamento da componente inflamatória da asma contribui de forma significativa para o controlo dos doentes asmáticos. Os corticóides inalados utilizam-se frequentemente em associação com os agonistas beta de acção longa. Se uma grávida vai iniciar terapêutica, a beclometasona (categoria C) era classicamente a melhor escolha. Recentemente, num estudo que envolveu 2014 crianças filhas de mulheres suecas que utilizaram o budesonido no início da gravidez, a incidência de malformações congénitas foi semelhante à da população em geral (3,8 % *versus* 3,5%, respectivamente), o número de crianças que nasceu com fenda palatina foi semelhante ao número esperado na população normal (4 crianças *versus* 3,3, respectivamente), o que colocou o budesonido como o único corticóide inalado pertencente à categoria B²⁵. Se uma grávida já estava controlada com um corticóide inalado diferente da beclometasona ou budesonido, deve continuar com o mesmo.

Corticóides sistémicos — A prednisona (categoria B), prednisolona (categoria C) e metilprednisolona, são os esteróides sistémicos mais utilizados durante a gravidez²⁶. Existe uma extensa experiência com estes fármacos no tratamento de diversas doenças, incluindo a asma, não se verificando um aumento significativo do número de malformações, baixo peso ao nascer, fenda palatina e insuficiência

adrenal neonatal. Apesar dos dados em animal apontarem para um aumento de fenda palatina relacionada com altas doses de corticóides, tal facto não se verifica no humano. O encerramento do palato ocorre na 12.^a semana da gravidez, pelo que o eventual risco dos corticóides se limitaria ao primeiro trimestre. A insuficiência adrenal neonatal, na sequência de administração de corticóide à mãe, é uma raridade, provavelmente porque os corticóides não halogenados não atravessam a placenta. Alguns estudos referem um aumento do risco de prematuridade e um aumento do risco de baixo peso ao nascer, no entanto estas complicações estão mais relacionadas com a gravidade da asma do que com o uso dos corticóides.

A diabetes da gravidez e a hipertensão são potenciais complicações para a mãe, consequência da administração sistémica de corticóides

Inibidores e antagonistas dos leucotrienos

— São fármacos relativamente recentes que rapidamente se tornaram populares, sendo ainda pouco claro o seu posicionamento no tratamento da asma relativamente aos outros fármacos existentes. As recomendações GINA¹ aconselham a sua utilização na asma persistente ligeira e moderada como alternativa às doses baixas de corticóide ou cromoglicato ou nedocromil quando o agonista beta não controla os sintomas de uma forma efectiva. Na asma persistente grave é mais um dos fármacos a associar. Adquirem particular importância na asma induzida pela aspirina. Tratando-se de fármacos recentes, o seu papel no tratamento da grávida não é claro, apesar de o zafirlucaste e o montelucaste pertencerem à classe B da FDA. O zafirlucaste passa para o leite materno, pelo que não é recomendado para as mães que amamentam. No que se refere ao montelucaste, estudos em animais, com doses 300 vezes superiores à dose máxima humana, não evidenciou teratogenicidade. Para o zileuton, não disponível entre nós, não existem estudos na mulher grávida.

Metilxantinas — Quer a teofilina quer a aminofilina (teofilina etilenodiamina) são fármacos seguros durante a gravidez (categoria C da FDA). São considerados agentes de terceira linha no tratamento da asma, introduzidos nas situações de doença não controlada com os beta-dois agonistas, cromoglicato/nedocromil e corticóides inalados. Não há demonstração de benefício em adicionar a teofilina na fase inicial de uma exacerbação da asma. Há dois aspectos relacionados com a biodisponibilidade e metabolismo da teofilina a ter em consideração na grávida, pela sua eventual repercussão clínica. A diminuição da ligação à albumina pode ter como resultado um aumento da proporção de mais droga livre em circulação disponível para o metabolismo, baixando a janela terapêutica para 8 a 12 µg/ml (na grávida) em vez dos 10 a 15 µg/ml. Por outro lado, no terceiro trimestre da gravidez, há uma diminuição da *clearance* da teofilina, com possibilidade de subida dos níveis de teofilinemia e necessidade de ajuste das doses (dose de manutenção — 0,5 mg/kg/hora)^{27,28}. As xantinas podem desenvolver ou agravar o refluxo gastroesofágico com agravamento da sintomatologia asmática. Tal como os broncodilatadores beta-dois agonistas a teofilina pode inibir as contracções uterinas. Alguns recém-nascidos podem apresentar uma taquicardia e irritabilidade transitórias devido ao facto de as metilxantinas atravessarem a placenta.

Imunoterapia — Para além do risco potencial das reacções sistémicas, referenciadas na literatura médica como causa de abortos, existem vários estudos retrospectivos que atestam a segurança da dessensibilização anti-alérgica através de injeções durante a gravidez²⁹. Não se recomenda o início da imunoterapia durante a gravidez. Nas mulheres que evidenciaram um nítido benefício com a imunoterapia, nunca tendo demonstrado reacções sistémicas, esta pode ser continuada. Nas mulheres que estão no início do tratamento de dessensibilização, recomenda-se a sua interrupção.

Anti-histamínicos — Os sintomas de diátese alérgica acompanham frequentemente as queixas asmáticas, pelo que, apesar de os anti-histamínicos não fazerem parte do tratamento efectivo da asma, a sua utilização justifica a sua inclusão neste artigo. Os estudos efectuados quer com animais quer no humano revelaram um risco mínimo a ausente de associação a malformações congénitas. A clorfeniramina e a terfenadina (não existente no mercado) eram os fármacos recomendados pelo Grupo de Trabalho para a Asma e Gravidez como os anti-histamínicos de escolha, sugerindo que os anti-histamínicos antigos eram preferíveis em relação aos novos anti-histamínicos que não causam sedação. Não há dados disponíveis que suportem ou neguem esta afirmação. No que diz respeito aos anti-histamínicos de segunda geração (menos sedativos), os dados no humano não sugerem associação com malformações congénitas. A loratadina e a cetirizina pertencem à categoria B da FDA e estudos no humano revelaram-se de confiança para o astemizol (categoria C). Nas doentes que não tolerem a clorfeniramina ou naquelas em que o tratamento tópico está no máximo pode-se recorrer aos anti-histamínicos de 2.^a geração (cetirizina ou loratadina) idealmente depois do primeiro trimestre.

Descongestionantes nasais — Tal como os anteriores, não fazem parte do tratamento da asma, utilizam-se para controlo dos sintomas relacionados com as vias aéreas superiores. A vasoconstricção induzida pela sua actividade alfa-adrenérgica pode ser responsável por uma diminuição do débito sanguíneo uterino. A administração de pseudoefedrina na ovelha desencadeou uma diminuição do débito sanguíneo nos humanos não teve qualquer efeito adverso na circulação uterina. Baseado nos poucos dados disponíveis, o *Working Group on Asthma and Pregnancy* recomenda que, na generalidade, durante a gravidez, sejam evitados os agentes alfa-adrenérgicos, com excepção da pseudoefedrina. Recentemente, estudos de caso-controlo encontraram uma associação significativa en-

tre o uso de pseudoefedrina e a ocorrência de um defeito raro, *gastroschisis* — esta patologia pode aumentar cerca de 10 vezes comparativamente com a população em geral (1 a 2 casos em 10 000 nascimentos). Enquanto se aguardam novos dados, é prudente evitar o uso de descongestionantes nasais no primeiro trimestre.

Corticóides nasais — Baseados nos dados humanos para a beclometasona e o budesonido inalados, estes fármacos podem ser recomendados quando são necessários corticóides intra-nasais. Nenhum dos corticóides intra-nasais evidenciou efeitos sistémicos nas doses recomendadas, não existindo diferença no que diz respeito a eficácia e segurança entre os vários corticóides disponíveis: beclometasona, budesonido, fluticasona ou mometasona.

TRATAMENTO DA ASMA AGUDA

Na grávida com uma crise de asma devem ser monitorizados parâmetros subjectivos e, sempre que possível, parâmetros objectivos, como a medição do DEMI e saturação de O₂ (ambiente hospitalar). Uma oximetria de pulso inferior a 95% reflecte uma PaO₂ inferior a 60 mmHg, um DEMI inferior a 200 L/min ou VEMS inferior a 1,0 litros são situações em que se recomenda uma medição dos gases no sangue. Suplementos de oxigénio (inicialmente 3 a 4 litros/minuto por cânula nasal) devem ser administrados de imediato, posteriormente o FiO₂ deve ser ajustado de modo a manter uma PaO₂ superior ou igual a 70 mmHg ou oximetria de pulso superior ou igual a 95%.

No tratamento farmacológico, seguem-se as recomendações do *National Asthma Education Program Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy (USA)* (Quadro V).

Três doses de um **broncodilatador beta-agonista** de início imediato e acção curta administrados por via inalatória, espaçadas cada 20 a 30 minutos,

QUADRO V

Tratamento farmacológico da asma aguda durante a gravidez

Broncodilatador agonista beta de ação curta (inalador doseado ou nebulizador)
Mais do que 3 doses nos primeiros 60 a 90 minutos
Posteriormente cada 1 a 2 horas até se obter uma resposta adequada
Brometo de ipratrópio nebulizado
Metilprednisolona endovenosa (com o início da terapêutica nas doentes que tomam regularmente corticóides ou quando a resposta é insuficiente na 1. ^a hora de tratamento)
1 mg/kg cada 6 a 8 horas
Reduzir à medida que a doente melhora
Aminofilina endovenosa (habitualmente só quando a doente requer hospitalização)
Dose de indução - 6 mg/kg
Dose de manutenção - 0,5 mg/kg/hora
Ajustar a dose para manter níveis de teofilinemia entre 8-12 µg/ml
Considerar a terbutalina 0,25 mg subcutânea nas doentes que não respondem

podem ser dadas com segurança e constituir a terapêutica inicial para uma crise, nas doentes sem doença cardiovascular associada. Posteriormente, a frequência das administrações varia com a gravidade dos sintomas e aparecimento de reacções adversas. A utilização de uma câmara facilita a penetração do fármaco nas vias aéreas distais. Pode administrar-se simultaneamente outro broncodilatador, o **brometo de ipratrópio**, em nebulização (500 µg em 2,5 cc de soro fisiológico) ou através da câmara expansora (4 a 6 doses). Os corticóides sistêmicos devem ser administrados de imediato nas doentes que fazem corticóides regularmente e nas doentes com obstrução grave (DEMI < 200l/min) que persiste após uma hora de terapêutica intensiva com beta agonistas. A dose recomendada de **metilprednisolona** é de 1 mg/kg cada 6 a 8 horas. A **aminofilina** endovenosa não é habitualmente recomendada, pois parece não trazer nenhum efeito broncodilatador adicional à terapêutica otimizada com um beta-agonista, potenciando os efeitos adversos. No hospital recorre-se à aminofilina nas doses de 0,6 mg/kg como dose de indução e 0,5 mg/kg/hora como dose de manutenção, ajustando os níveis de teofilinemia entre os 8 a 12 µg/ml.

Considerar ainda a **terbutalina** subcutânea nas doses de 250 mcg nos doentes que não respondem.

Considerações obstétricas — O seguimento das grávidas com asma intermitente ou persistente, ligeira a moderada, bem controladas é idêntico ao das mulheres não asmáticas. As grávidas com asma não controlada ou que necessitam de recorrer com frequência aos corticóides devem ser cuidadosamente vigiadas e monitorizadas para atrasos de crescimento uterino ou situações de pré-eclampsia, para além da monitorização fetal.

Existe o perigo potencial de alguns fármacos com indicação obstétrica poderem desencadear crises de asma. São eles os beta-bloqueantes, 15 metil prostaglandina F_{2α} (carboprost), prostaglandina E₂ transcervical ou intra-amniótica, metilergonovina ou ergonovina, AINE (indometacina) nas doentes sensíveis à aspirina. A utilização de gel intravaginal ou intracervical ou supositórios de prostaglandina E₂, para amadurecimento cervical ou indução do trabalho de parto, não estão relacionados como causa de broncoespasmo nas doentes asmáticas.

Outros agentes com actividade tocolítica correntemente utilizados, como a perfusão de magnésio

(categoria B da FDA), agentes inibidores dos canais de cálcio (nifedipina) ou agonistas dos receptores beta (terbutalina) podem ser usados com segurança.

As grávidas que tomaram corticóides sistémicos nas quatro semanas que antecederam o parto devem receber um suplemento parentérico de corticóides, recomendando-se 100 mg de **hidrocortisona** endovenoso na hora de admissão seguidos de suplementos de 100 mg cada 8 horas durante 24 horas ou até que a parturiente estabilize, sem previsão de complicações.

Tal como nas mulheres não asmáticas, a anestesia regional deve ser preferida em relação à anestesia geral.

Considerações com a lactação — A medicação permitida durante a gravidez também é considerada segura durante a amamentação, devendo a mãe asmática ser encorajada a amamentar. Todos os fármacos inalados, usados na terapêutica da doença asmática, são seguros. A precaução relaciona-se com a teofilina que é segregada para o leite materno, podendo originar irritabilidade e insónias ao recém-nascido, pelo que a mãe deve amamentar antes da toma deste fármaco. Os corticóides (sistémicos) também são segregados para o leite materno devido ao risco potencial de reacções adversas nas crianças amamentadas, deve ser ponderada a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do fármaco de acordo com a importância do mesmo para a saúde e bem-estar da mãe.

Devem ser evitados antibióticos derivados da tetraciclina devido ao risco de aparecimento de coloração nos dentes da criança ou derivados do iodo pelo risco de aparecimento de bócio.

CONCLUSÕES

A asma brônquica é uma patologia tendencialmente crescente, estimando-se que actualmente esta afecção atinja cerca de 7 % das mulheres grávidas. Alguns investigadores sugerem que estas

mulheres têm um risco aumentado de pré-eclampsia, aumento da mortalidade perinatal, aumento de prematuros e de crianças com baixo peso ao nascer. Sendo a asma brônquica uma das doenças que mais frequentemente leva a uma necessidade de medicação, o que constitui sempre um factor de grande ansiedade, quer para o prescriptor quer para a doente, pelo risco inerente de um eventual risco para o feto e a futura mãe. Neste contexto, a intervenção terapêutica do prescriptor deve basear-se numa correcta avaliação dos eventuais riscos dos fármacos existentes e no conhecimento de que a ausência de terapêutica ou a prática de uma subterapêutica pode comprometer a saúde do feto ou a qualidade de vida da grávida. A classificação dos fármacos pela FDA e as recomendações do *Working Group on Asthma and Pregnancy*, que fazem uma adaptação das recomendações GINA à grávida, em que os fármacos mais recentes são introduzidos de forma cautelosa, constituem o suporte científico de uma intervenção terapêutica na grávida asmática. Na última revisão das recomendações (ainda não publicadas), verifica-se que, na asma ligeira intermitente, a terbutalina é substituída pelo salbutamol. Na asma persistente ligeira os corticóides inalados em doses baixas (de preferência o budenosido) são preferíveis ao cromoglicato, havendo ainda uma alternativa de tratamento com os antagonistas dos receptores dos leucotrienos ou teofilina. Na asma persistente moderada, há duas novas recomendações: baixa dose de corticóides inalados mais um inalador beta-agonista de acção longa, como o salmeterol ou corticóides inalados em doses médias. Na asma persistente grave, as novas recomendações vão para os corticóides inalados, de preferência o budesonido em altas doses e corticóides orais até um máximo de 60 mg/dia. Os riscos de não tratar uma asma grave devem ser ponderados face à suspeita de que os corticóides orais durante o primeiro trimestre da gravidez podem estar associados a um aumento do risco de fenda palatina, prematuridade e baixo peso ao nascer.

Correspondência:

Maria da Graça Freitas
Hospital CUF – Descobertas
Lisboa

BIBLIOGRAFIA

1. “Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2002)”, National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institutes. Revised 2002. www.ginasthma.com.
2. SCHATZ M. “The efficacy and safety of asthma medications during pregnancy”. *Seminars in Perinatology* 2001; 25: 145-152.
3. SCHATZ M. “Asthma and Pregnancy”. *Immunology and Allergy Clinics of North América* 2001; 16: 893-916.
4. Asthma, edited by P.J. BARNES, M.M. GRUNSTEIN, A.R. LEFF, A.J. WOOLCOCK. Leppincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 2057-2065.
5. FREITAS M. G. “Asma Brônquica na Prática Clínica”, 1ª edição, Lidel-Edições Técnicas 2003; 137-143.
6. Asthma, edited by F.CHUNG, L. M. FABBRI. *Eur Respir Mon* 2003; 20, 293-311.
7. SCHATZ M., HARDEN K., ALAN FORSYTHE, et al. “The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: A prospective analysis”. *J. Allergy Cli. Immuno* 1988; 81: 509-517.
8. MABIE W.C. “Asthma in Pregnancy”. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1996; 39: 56-69.
9. STENIUS-AARNIALA B., PIIRILA P., TERAMO K. “Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies”. *Thorax* 1988; 43: 12-18.
10. JUNIPER E. F., EDWIN D., ROBIN R., et al “Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study”. *Am Rev Respir Dis* 1998; 140: 924-931
11. ELKUS R., POPOVICH J. “Respiratory physiology in pregnancy”. *Clin Chest Med* 1992; 13: 555-565.
12. LE MERRE C., PRÉFAUT C. “Grossesse et fonction respiratoire”. *Rev Mal Resp* 1988; 5 : 249-254.
13. P. M. BYRNE, N. C. THOMSON. *Manual of Asthma Management* 2001, 2nd edition, W. B. Saunders.
14. SCHATZ M., ZEIGER R., HOFFMAN C., et al. “Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women : A prospective controlled analysis”. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1170-1174.
15. PERLOW H., MONTGOMERY D., MORGAN M. A., et al. “Severity of asthma and perinatal outcome”. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 963-967.
16. RAVENSCRAFT S., LUPO V. “Asthma: Management during Pregnancy”. *Sem Resp Crit Care Med* 1998; 19: 221-230.
17. WENDEL P. J., RAMIN S.M., BARNETT-HAMM C., et al. “Asthma treatment in pregnancy : A randomized study”. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 75:150-154.
18. SCHATZ M. “Asthma treatment during pregnancy-what can be safely taken?”. *Drug Safety* 1997; 16:342-350.
19. SCHATZ M., ZEIGER R. S., HARDEN K., et al. “The safety of asthma and allergy medications during pregnancy”. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100: 301-306.
20. JADAD A., SIGOUIN C., MOHIDE P. T., et al. “Risk of congenital malformations associated with treatment of asthma during early pregnancy”. *Lancet* 2000; 355-119.
21. WEINBERGER S. E. “Asthma medications during pregnancy”. *UptoDate* 2002; www.uptodate.com.
22. “National Asthma Education Program: Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Management of asthma during pregnancy”. National Institutes of Health 1993 (NIH publication n° 933279A), Bethesda.
23. POSITION STATEMENT. “The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy”. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:475-480.
24. SCHATZ M., ZEIGER R. S., HARDEN K. M., et al. “The safety of inhaled β -agonist bronchodilators during pregnancy”. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 686-695.
25. KÄLLÉN B., RYDHSTROEM H., ABERG A. “Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy”. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 392-395.
26. FITZSIMONS R., GREENBERGER P. A., PATTERSON R. “Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma”. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78: 349-353.
27. NEFF R. K., LEVITON A. “Maternal theophylline consumption and the risk of stillbirth”. *Chest* 1990; 97: 1266-1267.
28. AARNIALA B. S., RIIKONEN S., TERAMO K. “Slow-release theophylline in pregnant asthmatics”. *Chest* 1995; 107: 642-647.
29. SHAIKH W. A. “A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy”. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 857-860.