

Abordagem da doença alérgica na gravidez

Management of allergic disease during pregnancy

Data de receção / Received in: 19/11/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 11/12/2010

Rev Port Imunoalergologia 2011; 19 (1): 7-22

Mariana Couto¹, Mário Morais de Almeida²

¹ Serviço de Imunoalergologia – Hospital de São João EPE – Porto

² Centro de Imunoalergologia – Hospital CUF Descobertas, Lisboa

RESUMO

Cerca de um terço da população residente em Portugal sofre de doenças alérgicas e, não sendo as grávidas excepção quanto à probabilidade de manifestarem estas patologias, cabe frequentemente ao imunoalergologista o papel fundamental de diagnóstico, identificação dos factores desencadeantes e aconselhamento sobre a sua evicção e abordagem/tratamento de patologias que, quando mal controladas, podem ter importantes consequências negativas na mãe e/ou no feto. A asma e a sua terapêutica na gravidez têm sido regularmente abordadas na literatura, mas muito pouco se tem publicado sobre a abordagem de outras patologias do foro da imunoalergologia. É objectivo deste trabalho a revisão do diagnóstico e abordagem da asma, rinite, urticária / angioedema, eczema atópico e anafilaxia durante a gravidez, reflectindo ainda sobre o tratamento das infecções que por diversas vezes complicam as patologias alérgicas neste período.

Palavras-chave: Alergia cutânea, alergia respiratória, anafilaxia, gravidez, tratamento.

ABSTRACT

About one third of Portugal's population suffers from allergic diseases, and pregnant women are not an exception. These often bring to the Allergologist the challenge of diagnosis, identification of triggers and advice on their eviction, as well as the management of such conditions, which, when poorly controlled, can have significant negative consequences for the mother and/or the fetus. Asthma and its treatment during pregnancy has been regularly addressed in the literature, but very little has been published on the approach to other diseases of the Imunoallergology field. This work aims to review the diagnosis and management of asthma, rhinitis, urticaria/angioedema, atopic eczema and anaphylaxis during pregnancy, and also reflect on the treatment of infections that several times complicate allergic diseases in this period.

Key-words: Anaphylaxis, pregnancy, respiratory allergy, skin allergy, treatment.

INTRODUÇÃO

Cerca de um terço da população residente em Portugal sofre de doenças alérgicas, não sendo as grávidas excepção quanto à probabilidade de manifestarem estas patologias. Durante a gravidez pode ocorrer o diagnóstico *de novo* de uma doença alérgica ou haver agravamento de uma patologia alérgica preexistente, frequentemente colocando questões e desafios aos profissionais da equipa de saúde que participam na prestação de cuidados.

Pela sua importância, existem alguns hospitais nacionais que dispõem de consultas de imunoalergologia especialmente concebidas para dar apoio imediato e orientação da patologia alérgica na mulher grávida.

No entanto, se a asma tem sido regularmente abordada na literatura¹, nomeadamente no que à terapêutica diz respeito, pelo contrário muito pouco se tem divulgado e publicado sobre a abordagem de outras patologias do foro da imunoalergologia.

É objectivo deste trabalho a revisão do diagnóstico e abordagem da asma, da rinite, da urticária / angioedema, do eczema atópico e da anafilaxia durante a gravidez, reflectindo ainda sobre o tratamento das infecções que por diversas vezes complicam as patologias alérgicas neste período.

PRINCÍPIOS GERAIS DO TRATAMENTO DA PATOLOGIA ALÉRGICA DURANTE A GRAVIDEZ

Na abordagem de qualquer doença alérgica, sempre que possível, o elemento primordial consiste na evicção do(s) alergénio(s) implicado(s). Esta estratégia é particularmente importante durante a gravidez, de forma a permitir minimizar a necessidade de terapêuticas sistémicas.

Idealmente as mulheres com suspeita de patologia alérgica deveriam ser avaliadas pelo imunoalergologista antes de planearem engravidar, para que qualquer procedimento necessário ao diagnóstico definitivo, nomeadamente testes cutâneos ou provas de provocação, pudesse ser realizado em segurança. São situações particularmente importantes, pela brevidade de actuação que impõem, as seguintes:

- Alergia a fármacos que podem ser necessários durante a gravidez ou no parto, como analgésicos, anestésicos ou antibióticos.
- Patologias para as quais existem tratamentos indiscutíveis, como na anafilaxia a veneno de himenópteros, situação potencialmente fatal. Nestes casos, a imunoterapia específica pode prevenir desfechos

graves, tendo portanto indicação para ser iniciada o mais cedo possível, antes da gravidez, uma vez que durante a gravidez esta pode ser mantida, mas não deve ser iniciada².

- Qualquer mulher com história de anafilaxia; a anafilaxia pode ser um evento muito grave quer para a mãe quer para o feto, potencialmente fatal, sendo portanto imperativo prevenir a sua ocorrência durante a gravidez.

UTILIZAÇÃO DE FÁRMACOS DURANTE A GRAVIDEZ

A administração de um fármaco durante a gravidez requer um balanço cuidadoso entre o seu risco potencial e os efeitos da doença não tratada. A exposição farmacológica pode ter uma variedade de efeitos adversos graves no feto e/ou na grávida, nomeadamente e, em especial com a exposição no primeiro trimestre, originando malforma-

ções congénitas ou, ainda mais grave, levando à morte fetal. Apesar do potencial risco, poucos fármacos utilizados na terapêutica das doenças alérgicas se têm mostrado prejudiciais e menos de 1% das malformações congénitas lhes pode ser atribuída³.

Apesar de estar em fase de profunda remodelação, a actual classificação proposta pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora do medicamento nos Estados Unidos da América, estabelece cinco categorias para descrever o potencial de um determinado medicamento causar efeitos adversos durante a gravidez (Quadro 1), tendo determinado que essa classificação constasse da bula de todos os fármacos introduzidos após 1980. No que à terapêutica da doença alérgica diz respeito, não existem estudos que permitam classificar estas medicações como totalmente seguras (categoria A da FDA) por não ser ético efectuar este tipo de investigações nesta fase da vida, nomeadamente através da realização de estudos em dupla ocultação controlados com placebo.

Quadro 1. Categorias de classificação segundo a *Food and Drug Administration*

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

No Quadro 2 encontra-se representada a classificação da FDA aplicada aos fármacos disponíveis em Portugal para o tratamento das doenças alérgicas⁴.

Quadro 2. Classificação da *Food and Drug Administration* dos principais fármacos utilizados para o tratamento das doenças alérgicas (categorias B e C)⁴

Classe	Fármaco específico	Categoria FDA
Anticolinérgicos	Brometo de ipratrópio	B
Anti-histamínicos	Azelastina	C
	Cetirizina	B
	Cetotifeno	C
	Clemastina	B
	Desloratadina	C
	Fexofenadina	C
	Hidroxizina	C
	Levocetirizina	B
Loratadina	B	
Anti-IgE	Omalizumab	B
Antileucotrienos	Montelucaste	B
	Zafirlucaste	B
Beta2-agonistas	Adrenalina	C
	Formoterol	C
	Procaterol	C
	Salbutamol	C
	Salmeterol	C
	Terbutalina	B
Corticosteróides	<i>Sistémicos</i>	C
	<i>Tópicos cutâneos</i>	C
	<i>Inalados:</i>	
	Budesonida	B
	Beclometasona	C
Fluticasona	C	
Mometasona	C	
Cromonas	Cromoglicato sódio	B
	Nedocromil	B
Descongestionantes	Oximetazolina	B
	Pseudoefedrina	B
Inibidores da calcineurina	Ciclosporina	C
	<i>Tópicos</i>	
	Pimecrolimus	C
Tacrolimus	C	
Metilxantinas	Teofilina	C

ASMA

A asma é a doença pulmonar mais comum na gravidez, ocorrendo em 3 a 8% das mulheres grávidas⁵⁻¹². Durante a gravidez, a ventilação por minuto aumenta, presumivelmente devido aos níveis de progesterona em circulação¹³, o que provoca, dado que excede as necessidades metabólicas, uma diminuição das pressões alveolar e arterial de dióxido de carbono (27 a 32 mmHg), enquanto simultaneamente aumenta a pressão alveolar e a arterial de oxigénio (95 a 100 mmHg). A alcalose respiratória (pH arterial entre 7,4-7,45) resultante induz compensação através do aumento da excreção renal de bicarbonatos¹⁴. As alterações nos gases do sangue que ocorrem secundariamente a uma agudização da asma vão instalar-se sobre a “normal” alcalose respiratória da gravidez. Assim, uma $p\text{CO}_2 > 35$ mmHg ou uma $p\text{O}_2 < 70$ mmHg durante uma agudização representam um compromisso mais grave durante a gravidez do que no estado não gravídico.

Ocorrem também várias alterações nos volumes pulmonares durante a gravidez: o volume corrente aumenta, enquanto o volume residual e a capacidade residual funcional diminuem. Apesar disto, no entanto, as capacidades vital e pulmonar total mantêm-se preservadas devido ao aumento da mobilidade e ao alargamento das costelas e da mobilidade diafragmática e não foram até à data reportadas alterações no volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) ou do rácio FEV1/FVC (capacidade vital forçada) durante a gravidez. O diagnóstico de asma na gravidez não é diferente dos restantes doentes e, para além da caracterização clínica, passa pela demonstração da reversibilidade da obstrução das vias aéreas ou mesmo pela positividade de uma prova de broncodilatação. Uma vez que a prova de broncoprovocação com metacolina não é recomendada durante a gravidez, o diagnóstico pode ser difícil em asmas ligeiras ou intermitentes, podendo estar indicada uma prova terapêutica nos casos em que exista uma razoável suspeita clínica de asma¹⁵.

Apesar de a asma ser a patologia pulmonar mais prevalente na gravidez, é importante lembrar as situações que

podem coexistir ou que fazem diagnóstico diferencial com a asma: dispneia fisiológica da gravidez, embolia pulmonar, edema pulmonar agudo, cardiomiopatia periparto e embolia de fluido amniótico.

Interacção entre asma e gravidez

O efeito clínico da gravidez sobre a asma é variável, como demonstrado por Schatz e colaboradores¹⁶; neste estudo prospectivo foram seguidas 366 gravidezes em mulheres asmáticas, das quais 35% sofreram agravamento da asma, 28% melhoraram e em 33% não foram detectadas alterações; em cerca de 4% não foi possível classificar o curso da asma durante a gravidez. Numa revisão realizada recentemente incluindo 26 grávidas asmáticas seguidas numa consulta de Imunoalergologia do Hospital São João, os dados obtidos foram, porém, bastante diferentes: apenas 4% teve melhoria, 54% mantiveram-se estáveis e 42% agravaram¹⁷.

A maior parte dos estudos sugere que a gravidade da asma previamente à gravidez relaciona-se com a sua gravidade durante a gestação¹⁸⁻²¹. Cerca de 20 a 36% das asmáticas sofrem agudizações durante a gravidez^{16, 18, 21, 22}, que ocorrem sobretudo no 2.º trimestre²³. A razão sugerida para esta distribuição desigual tem sido a possibilidade de várias mulheres diminuírem ou mesmo suspenderem a terapêutica preventiva pouco tempo após a identificação da gravidez, sobretudo no que se refere aos corticóides inalados²³. De facto, Stenius-Aarniala e colaboradores demonstraram que apenas 4% das asmáticas que mantiveram terapêutica com corticóides inalados sofreram agudizações durante a gravidez, comparativamente a 17% das que suspenderam este tratamento²³.

A asma tem também sido associada a uma série de complicações durante a gravidez, nomeadamente aumento da incidência de mortalidade perinatal, risco aumentado de hiperemese, perdas hemorrágicas vaginais, pré-eclampsia, complicações durante o trabalho de parto, mortalidade neonatal, prematuridade e baixo peso ao nascer²⁴⁻³³. Porém, estes resultados não são comuns em todos os estudos³⁴⁻³⁷. O maior estudo realizado até à

data avaliou o resultado de 281 019 gravidezes (37 585 gestações de mulheres com asma e 243 434 gravidezes de mulheres sem asma), tendo sido encontrada uma maior probabilidade das gestações de asmáticas se associarem a abortos espontâneos, hemorragia pré-parto, anemia, depressão e necessidade de cesariana, mas não foi encontrada diferença entre o número de nados-mortos ou complicações obstétricas, como seja a ocorrência de descolamento placentário, pré-eclampsia, hipertensão ou diabetes³⁸.

No entanto, a asma não deve ser considerada uma limitação ou uma contraindicação à gravidez mesmo em formas graves da doença. A terapêutica adequada, permitindo a obtenção de um bom controlo da asma, nomeadamente mantendo a terapêutica com corticóides inalados, podem minimizar essas complicações, tal como demonstrado por Stenius-Aarniala e colaboradores²³; os mesmos autores observaram ainda que se a agudização for rapidamente tratada, não tem efeitos graves sobre a gravidez, no parto ou na saúde do recém-nascido²³. Estas evidências enaltecem o papel do imunoalergologista no diagnóstico, abordagem terapêutica preventiva, acompanhamento e rápida resposta durante as exacerbações na doente asmática gestante.

Terapêutica da asma na gravidez

O acompanhamento por um imunoalergologista é essencial; as grávidas asmáticas que necessitam de terapêutica regular devem ser avaliadas idealmente todos os meses, incluindo a monitorização da função respiratória, e todas devem ter acesso facilitado à consulta com o seu médico quando se verificar um agravamento dos sintomas. Também é importante que exista uma comunicação eficaz entre o imunoalergologista, a gestante e o obstetra.

Uma abordagem eficaz assenta em vários pontos: monitorização da função pulmonar, educação da doente (incluindo a cessação tabágica, controlo de exposição ambiental, sobretudo evicção de exposição a alérgenos, a poluentes ou a irritantes, importância da correcta utilização da medicação e seus dispositivos) e a correcta insti-

tuição de terapêutica farmacológica preventiva (Quadro 3) e das exacerbações (Quadro 4).

A medicação preventiva ou de controlo inclui na primeira linha os corticóides inalados, essenciais na reversão do processo inflamatório crónico das vias aéreas. É consensual que se existe controlo da asma com qualquer corticoterapia inalada prévia, deverá ser esse o fármaco a ser continuado, independentemente do seu posicionamento na categoria B ou C.

Independentemente da dose utilizada para controlo da asma, existe evidência indiscutível de que a utilização de corticóides inalados não está associada à ocorrência de malformações congénitas³⁹.

É importante reforçar junto da asmática e dos outros profissionais de saúde a importância de manter durante a

gravidez, incluindo o parto e o aleitamento, as medicações indicadas para obter o controlo da asma, devendo a grávida ser informada sobre riscos e benefícios e receber um plano de acção escrito de forma clara⁴⁰, pois por vezes, mesmo entre os profissionais de saúde, as informações são contraditórias, implicando importantes consequências para a unidade materno-fetal.

Mesmo com um bom programa de actuação preventiva, uma gestante asmática deve estar sensibilizada para a identificação de sinais de alarme indicativos de uma agudização, na qual a actuação deve ser imediata, iniciando o tratamento de agudização e/ou contactando a equipa de saúde^{4,42,43}:

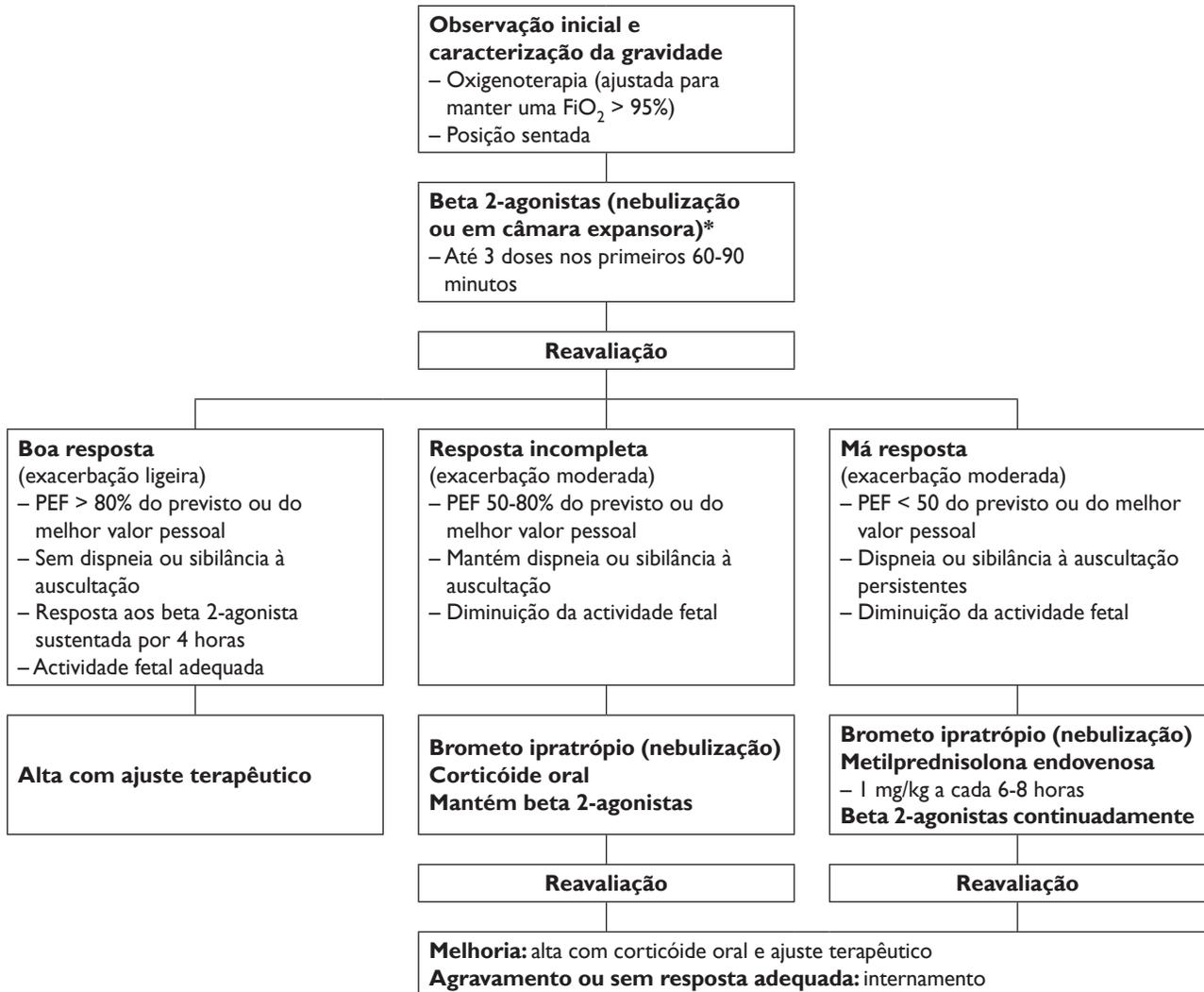
- A medicação de controlo já não previne a ocorrência de sintomas;

Quadro 3. Terapêutica farmacológica preventiva da asma na gravidez

Classificação da asma	Terapêutica
Intermitente	Sem terapêutica diária. Beta 2-agonistas de curta acção quando necessário
Persistente ligeira	I.ª linha: Corticóides inalados em baixas doses (preferencialmente budesonida)
	Alternativa: Montelucaste OU teofilina
Persistente moderada	I.ª linha: Aumento da dose de corticóide inalado OU associação com beta 2-agonista de longa acção (em doentes com exacerbações graves recorrentes pode ser necessário associar doses médias de corticóide inalado e beta 2-agonista de longa acção)
	Alternativa: Corticóide inalado em baixas doses associado a montelucaste OU Corticóide inalado em baixas doses associado a teofilina (em alguns casos, se necessário, doses médias de corticóide inalado associado a montelucaste OU teofilina
Persistente grave	I.ª linha: Corticóide inalado em altas doses associado a beta 2-agonista de longa acção Corticóide sistémico se necessário
	Alternativa: Corticóide inalado em altas doses associado a teofilina Corticóide sistémico se necessário

Adaptado do *National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group expert panel report*⁴¹

Quadro 4. Terapêutica farmacológica das exacerbações da asma na gravidez



PEF = Peak expiratory flow

Nota: Em qualquer momento, na iminência de paragem respiratória deve proceder-se a intubação, ventilação mecânica e internamento em unidade de cuidados intensivos.

* Em doentes sob terapêutica regular com corticóides inalados pode fazer parte da primeira abordagem terapêutica a administração de corticóide sistémico.

Adaptado do National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group expert panel report⁴¹

- O efeito da medicação de alívio dura menos tempo do que em períodos anteriores;
- A dificuldade respiratória, a tosse, o cansaço tornam-se cada vez mais evidentes;
- Os movimentos do feto tornam-se menos frequentes, o que poderá indicar sofrimento fetal.

No tratamento de agudização, para além do recurso à oxigenoterapia nos serviços de urgência (ajustada para manter uma FiO₂ > 95%), a medicação de alívio baseia-se no uso de broncodilatadores inalados de curta acção – salbutamol (cat. C) ou terbutalina (cat. B) –, os quais deverão estar sempre facilmente disponíveis e cuja generalizada

utilização permite afirmar a sua segurança, quer durante a gravidez, quer durante o aleitamento. Poderá ser necessário associar a administração de brometo de ipratrópio.

As grávidas em crise asmática devem manter-se na posição sentada, tal como sugerido no estudo de Norregaard e colaboradores, em que se demonstrou valores do *peak expiratory flow* (PEF) e FEV1 inferiores nas grávidas em posição deitada, relativamente à sentada⁴⁴. Em algumas agudizações, poderá ser necessário recorrer à corticoterapia sistémica, por via endovenosa ou oral (por exemplo, prednisolona 1 a 2mg/kg/dia – cat. C), por curtos períodos (até 3 a 5 dias), tendo sido esta abordagem, quando efectuada no primeiro trimestre, relacionada com um risco acrescido para a ocorrência de malformações fetais (de 0,1 para 0,3% para lábio leporino e fenda palatina), bem como prematuridade, pré-eclâmpsia e baixo peso ao nascer, devendo ser ponderado o risco/benefício da prescrição destes fármacos, indiscutível em situações graves de asma muito mal controlada, em que pode estar em risco a própria vida da mãe e/ou do feto⁴². A aminofilina endovenosa não está recomendada na abordagem da agudização nas grávidas¹⁵.

O início de imunoterapia não é recomendado durante a gravidez, considerando o risco-benefício⁴⁵. No entanto, a sua administração é segura durante a gravidez em doentes com tolerância prévia, pelo que se recomenda a sua continuação durante a gravidez em doentes que se encontram já em fase de manutenção.

Relativamente à terapêutica com anticorpos monoclonais anti-IgE – omalizumab –, sendo a sua utilização ainda muito limitada, deverá ser utilizado com precaução durante a gestação⁴.

Alguns fármacos com indicação obstétrica devem ser evitados em asmáticas pela possibilidade da ocorrência de broncoconstrição. Estas incluem a prostaglandina F2-alfa (deve ser preferida a prostaglandina E2), a metil-ergometrina e os anti-inflamatórios não esteróides⁴². Nas gestantes asmáticas, a ocitocina será um fármaco de primeira escolha para a indução do parto⁴². Para analgesia, se possível, a morfina e a meperidina devem ser evitadas, pois podem

induzir a libertação de histamina, sendo preferíveis alternativamente o fentanil ou o butorfanol. A anestesia epidural é a forma preferível durante o parto; no entanto, havendo necessidade de anestesia geral, deve optar-se por derivados halogenados e quetamina porque podem ter um efeito broncodilatador.

RINITE

A rinite afecta pelo menos 20 a 30% das grávidas^{46, 47} e pode ter início ou manifestar-se em qualquer semana de gestação⁴⁷.

A rinite gravídica define-se como a presença de sintomas nasais durante seis ou mais semanas, sem outros sinais de infecção do tracto respiratório e sem causa alérgica conhecida, que desaparece completamente até duas semanas após o parto⁴⁷; cursa com rinorreia aquosa ou congestão nasal, sendo que esta pode levar à ocorrência de respiração oral durante a noite, perturbando a qualidade de sono da grávida. Embora a patogénese seja provavelmente multifactorial, é reconhecido que a gravidez induz habitualmente hiperemia e edema da mucosa nasal; porém, tais alterações podem também provocar um agravamento de rinite alérgica preexistente, possivelmente até mesmo não diagnosticada, ou serem responsáveis pela sobreutilização de descongestionantes tópicos, situação que pode configurar a ocorrência de uma rinite medicamentosa. Esta patologia na gravidez representa, portanto, um desafio em termos de diagnóstico e de tratamento.

No caso específico da rinite alérgica, em cerca de 70% dos casos a conjuntivite alérgica pode estar também associada. É reconhecido que a maioria dos sintomas das vias aéreas superiores é expressão de patologia imunoalérgica existente antes da gestação^{4, 48}, realçando a importância do diagnóstico precoce, que permite não só adequar a evicção de factores de agravamento já identificados em exames complementares prévios e, portanto, uma intervenção medicamentosa mínima será muito eficaz, como

também minimiza as dificuldades de diagnóstico diferencial que se impõe se o mesmo ocorrer já durante a gravidez. A maior parte dos dados sugere que a rinite alérgica não afecta directamente a gravidez⁴⁹, porém a rinite não controlada pode ter um impacto negativo indirecto, pois afecta a qualidade de vida da grávida. Pode ainda predispor para a ocorrência de rinosinusite e, nos casos em que coexiste asma, aumenta a possibilidade de exacerbação. Portanto, o controlo adequado da rinite durante a gravidez é fundamental.

A rinite preexistente pode agravar, melhorar ou manter-se inalterada durante a gravidez⁵⁰, à semelhança do que acontece com a asma.

Abordagens e tratamento da rinite

No que à rinite gravídica diz respeito, a abordagem não requer habitualmente tratamento farmacológico e algumas das medicações estudadas não demonstraram mesmo eficácia, como foi o caso dos corticóides nasais⁵¹. Medidas gerais, como prática regular de exercício físico, que provoca vasoconstrição nasal fisiológica⁴, irrigação nasal com soluções salinas diariamente ou apenas *on demand* quando os sintomas são intermitentes⁵², ou a elevação da cabeceira do leito 30 a 45 graus⁵³, são geralmente suficientes. Em casos esporádicos mais graves, porém, poderá ser necessária a aplicação de descongestionantes nasais, durante poucos dias.

Relativamente à rinite alérgica, tal como na asma, é possível prescrever antialérgicos durante a gravidez, sempre que o benefício seja superior aos potenciais riscos, existindo pelo menos um fármaco de categoria B em cada uma das principais categorias farmacológicas necessárias para o controlo da rinite. Os corticóides nasais estão indiscutivelmente na primeira linha do tratamento, não estando relacionados com teratogenicidade em humanos e, como na asma, é razoável que se existe controlo da rinite previamente com um determinado corticóide nasal deverá esse fármaco ser continuado. Também alguns anti-histamínicos podem ser usados com segurança, ao contrário do que acontece com os descongestionantes sistémicos;

apesar de classificados na categoria B, alguns relatos têm associado a toma de pseudoefedrina a um maior risco de ocorrência de gastrosquise e atresia intestinal no recém-nascido, pelo que não devem ser usados no primeiro trimestre e, até dados em contrário, preferencialmente não mesmo durante toda a gravidez⁴. Os descongestionantes tópicos nasais, como já referido para a rinite gravídica, quando necessários devem ser prescritos por períodos muito curtos, idealmente inferiores a uma semana. As irrigações nasais com soluções salinas constituem medidas gerais bastante seguras e eficazes na abordagem da rinite alérgica, como demonstrado recentemente por Garavello e colaboradores⁵⁴. No controlo da conjuntivite alérgica, para além do efeito significativo dos anti-histamínicos sistémicos e dos corticóides tópicos nasais, a aplicação de colírios de anti-histamínicos, de anti-inflamatórios ou de cromonas, pode auxiliar no alívio dos sintomas. Como referido para a asma, a imunoterapia específica não deverá ser iniciada durante a gravidez, podendo no entanto ser mantida se se encontra já em fase de manutenção e apresentando boa tolerância.

No caso da rinite medicamentosa, o tratamento envolve, como em todos os doentes, a descontinuação do descongestionante nasal e, na maior parte dos casos, terapêutica concomitante com corticóide nasal em doses iniciais mais elevadas.

URTICÁRIA E ANGIOEDEMA

A urticária aguda ou crónica, com ou sem angioedema, pode ocorrer na gravidez pelas mesmas causas que a desencadeiam fora deste período. É sabido que a urticária pode estar associada ou ser desencadeada por algumas condições em que ocorrem alterações hormonais, como é o caso da gravidez, menopausa, contracepção oral ou terapêutica hormonal de substituição⁵⁵, embora a urticária limitada ao período gravídico seja rara; porém, nestes casos, é geralmente recorrente em gravidezes seguintes^{56,57}. A situação mais frequente é o agravamento da urticária

preexistente, embora também haja caso descritos de melhoria durante a gravidez⁵⁸.

O diagnóstico é geralmente baseado unicamente no aspecto típico das lesões cutâneas, porém é importante manter em mente as situações que fazem diagnóstico diferencial com a urticária (Quadro 5). Sobretudo a erupção polimórfica da gravidez (*pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy* – PUPPP), de longe a forma mais comum de dermatose específica da gravidez, que afecta uma em cada 160 a 300 gravidezes⁵⁹, deve ser sempre diagnóstico diferencial quando as lesões cutâneas ocorrem no terceiro trimestre da gravidez⁶⁰.

Uma palavra especial para o caso específico do angioedema hereditário; apesar de se tratar de uma patologia bastante rara, o seu seguimento é habitualmente do foro da imunoalergologia e trata-se de uma patologia com elevada gravidade. Apesar de cerca de um terço das doentes melhorarem durante a gestação, também cerca de um terço pode agravar, sendo a frequência de episódios agudos mais elevada no terceiro trimestre⁶¹; foi também reportado que estas grávidas sofrem mais vezes partos pré-termo, em comparação com as restantes familiares sem angioedema hereditário⁶².

A laringopatia gravídica é uma inflamação aguda ou crónica da laringe que ocorre em mulheres múltiplas; remite espontaneamente após o parto⁶³. Cursa com odinofagia, disфонia, tosse, linfadenopatia, dispneia, leucocitose e elevação da velocidade de sedimentação (40-60 mm/l.³ hora). Ocorre edema da laringe e frequentemente com edema também da epiglote, devendo portanto esta situação ser tida em mente no diagnóstico diferencial de angioedema hereditário. Não há edema das pregas aritenopiglóticas, da região vestibular e das cordas vocais.

Abordagem e tratamento

Em grávidas com urticária aguda *de novo*, a identificação do(s) factor(es) desencadeantes é essencial para prevenir os sintomas da urticária ou angioedema e evitar ou limitar o tratamento farmacológico sistémico, sobretudo no primeiro trimestre⁶⁴, justificando-se a referência imediata

para consulta especializada. No caso da urticária crónica, se não tiver sido identificada anteriormente a etiologia, a abordagem passa pelo tratamento sintomático baseado na prescrição de anti-histamínicos não sedativos, preferencialmente os de categoria B, frequentemente por períodos prolongados. O aumento das doses de anti-histamínicos de segunda geração em grávidas deve ser sugerido com cautela, uma vez não foram até à data realizados estudos de segurança em gestantes, e, no caso da loratadina, trata-se de um fármaco com metabolização hepática. Em casos excepcionais poderá recorrer-se à associação de corticóides orais (ex. prednisolona, 0,5 a 1 mg/kg/dia), em ciclos muito curtos⁶⁴.

Relativamente ao angioedema hereditário, a doente que pretende engravidar deve ter um acompanhamento especializado e muito próximo, com acesso facilitado à consulta com o seu médico, permitindo desta forma prevenir e controlar complicações potencialmente muito graves. Relativamente ao tratamento de base, é aceitável manter o ácido tranexâmico, porém os derivados androgénicos estão contraindicados na gravidez⁶¹. O tratamento dos episódios agudos consiste na administração de concentrado de CI-inibidor. A abordagem relativamente ao parto depende de como decorreu a gestação: se a grávida teve agravamento do angioedema, com ocorrência frequente de episódios agudos, deverá administrar-se profilacticamente concentrado de CI-inibidor (infusão de 20U/kg intravenosa) durante o trabalho de parto; caso contrário, não há necessidade de profilaxia, contudo o fármaco deve estar sempre disponível na sala de partos para uso imediato, se necessário⁶¹. A via epidural é a forma recomendada de anestesia. A necessidade de cesariana nestas doentes não é superior à das mulheres em geral⁶¹. Durante a amamentação devem ser suspensos os derivados androgénicos e o ácido tranexâmico, mantendo-se o concentrado de CI-inibidor como fármaco de eleição no tratamento de episódios agudos também durante este período⁶¹. Não existem até à data dados sobre a utilização de icatibant em mulheres grávidas ou a amamentar.

ECZEMA ATÓPICO

Tal como acontece com as restantes patologias do foro imunoalergológico, o eczema atópico pode piorar, permanecer inalterado ou melhorar com a gravidez^{65,66}, embora neste caso específico a maioria das mulheres (61% num estudo recente⁶⁷) refira agravamento. Tal como a asma, com que pode coexistir, a clínica torna-se mais exuberante no 2.º e 3.º trimestres⁴. O diagnóstico, na maior parte das vezes, já é conhecido antes da gravidez. Porém, quando tal não acontece, é essencial diferenciar de outras dermatoses (Quadro 5).

Abordagens e tratamento

O ideal é otimizar a terapêutica do eczema atópico antes da concepção. Desta forma, é possível definir de antemão as doses mínimas necessárias para manter o controlo total dos sintomas em cada caso clínico. Também na pré-concepção deverá ser delineada uma estratégia quando a doente se encontra sob terapêuticas que devem ser interrompidas durante a gravidez, como é o caso do tratamento com PUVA ou do metotrexato, que deve ser suspenso 3 meses antes, pois está contraindicado na gravidez.

A abordagem passa pela evicção de factores alérgicos, irritantes e infecciosos, bem como pelo reforço da aplicação de emolientes visando efectuar uma hidratação adequada. Nas situações em que as medidas gerais não são suficientes, nesta doença, em que o prurido pode ser insuportável, o recurso a fármacos anti-inflamatórios, em especial aos corticóides tópicos, é frequentemente indicado. Como fármaco de primeira linha deverá recorrer-se à aplicação da hidrocortisona a 1% e, em consulta especializada, uma vez que o perfil de segurança destes fármacos na gravidez não se encontra ainda bem definido, será ponderada a utilização de corticoterapia de potência média. Nas doentes que mesmo assim não respondem, poderá ser necessário recorrer a ciclos muito curtos de corticóides orais (em vez do aumento da potência dos corticóides tópicos), devendo estes ser evitados no primeiro trimestre. Os anti-histamínicos podem estar indicados para controlo do prurido.

Relativamente à aplicação tópica de inibidores da calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) na gravidez, a sua indicação deve ser considerada apenas por especialistas, uma vez que os dados sobre a sua segurança são limitados.

Quadro 5. Dermatoses da gravidez – Diagnósticos diferenciais de urticária e eczema atópico

Patologia	Características
Colestase gravídica	Prurido sem aparecimento de lesões cutâneas, que ocorre na fase final da gravidez; pode haver ou não icterícia associada.
Penfigóide gestacional	Dermatose bolhosa auto-imune; no início ocorrem pápulas e placas eritematosas intensamente pruriginosas no abdómen, que se assemelham a urticária; mais tarde surgem vesículas que evoluem para bolhas tensas e se estendem a outras zonas; tipicamente no 2.º e 3.º trimestres.
Prurigo gestacional	Múltiplas pápulas discretas, com escoriação nas faces extensoras dos membros; ocorrem no 2.º e 3.º trimestres.
Foliculite pruriginosa da gravidez	Pápulas e pústulas foliculares múltiplas, disseminadas; iniciam-se no tórax e posteriormente atingem também as extremidades, poupando habitualmente a face; ocorrem entre o 4.º e o 9.º mês de gestação e remitem 2 a 3 semanas após o parto.
Erupção polimórfica da gravidez	Lesões urticariformes múltiplas eritematosas, no início papulares, caracteristicamente com início no abdómen, ao redor das estrias, poupando a área periumbilical e, posteriormente, coalescem para formar placas e vesículas; as coxas, os braços e o tórax são envolvidos posteriormente; ocorre tipicamente no 3.º trimestre e em primíparas.

ANAFILAXIA

Não existem dados epidemiológicos sobre anafilaxia em grávidas, sendo previsível que ocorra com uma frequência semelhante à do respectivo grupo etário. Com uma prevalência cumulativa durante a vida na população em geral de 0,5 a 2%, conforme os estudos⁶⁸, e uma incidência que pode chegar até aos 50,45 por 100 000 indivíduos/ano entre os doentes asmáticos⁶⁹, a frequência da anafilaxia parecer estar a aumentar⁷⁰. Além disso, nas grávidas merece uma atenção especial, pois pode ser um evento catastrófico para a mãe e para o feto, não tanto pelos fenómenos anafilácticos, dos quais o feto estará protegido provavelmente devido à barreira placentária aos alérgenos⁴, mas pela hipoxia e hipotensão relacionadas com a reacção.

As manifestações clínicas são semelhantes às dos restantes grupos populacionais, assim como os factores desencadeantes, nomeadamente alimentos, fármacos, veneno de himenópteros e látex. Destacam-se, no entanto, por serem de maior interesse durante a gravidez e o parto, os fármacos: antibióticos, administrados para profilaxia contra a infecção por estreptococos do grupo B, são a causa mais comum de anafilaxia em grávidas⁷¹⁻⁸¹ e incluem penicilina^{71,77,81}, ampicilina^{75,78,79}, cefazolina^{76,80} e ceftriaxone⁷³, além da possibilidade de administração por outras causas; anestésicos estão também entre as causas mais comuns⁸²⁻⁸⁴; a ocitocina⁸⁵⁻⁹³ tem sido também apontada como causa de anafilaxia, estando mesmo descritos casos de testes cutâneos com reacção positiva imediata⁸⁹ e tardia⁸⁸.

O aleitamento materno, apesar de muito raro, foi já descrito como potencial desencadeante de anafilaxia⁹⁴⁻⁹⁷, embora o mecanismo não esteja esclarecido; os testes cutâneos com ocitocina e com leite materno realizados nestas doentes com suspeita de anafilaxia desencadeada pelo aleitamento materno tiveram resultados negativos^{94,96}.

Devem sempre ser mantidos em mente os diagnósticos diferenciais, que no caso da anafilaxia incluem outras causas de edema da laringe, a recordar o edema laríngeo

da pré-eclâmpsia, a laringopatia gravídica e o angioedema hereditário e outras causas de hipotensão, nomeadamente o embolismo de líquido amniótico e a hipotensão da gravidez.

Abordagem e tratamento

Novamente uma abordagem imediata pode inverter e minimizar o impacto destes quadros dramáticos, embora a prevenção, por evicção, deva ser considerada prioridade, identificando previamente a existência de situações de risco e os factores desencadeantes.

As medidas iniciais incluem a administração de adrenalina intramuscular (repetir a cada 3 a 5min se necessário, ou mesmo adrenalina endovenosa em casos refractários), oxigenoterapia (6-8 L/min, por máscara facial, podendo chegar aos 15L/min se necessário), reposição do volume intravascular (de forma a manter a pressão arterial sistólica materna mínima de 90 mmHg e evitando as soluções glicosadas pelo risco de indução de hipoglicemia neonatal) e colocação em decúbito lateral esquerdo. A entubação e a traqueostomia podem ser necessárias em casos com má resposta ao tratamento farmacológico ou precocemente em situações em que o edema provoca obstrução da via aérea. Têm sido levantadas algumas preocupações sobre o uso de adrenalina durante a gestação, devido ao potencial adrenérgico de vasoconstrição dos vasos placentários com consequente redução do fluxo sanguíneo uterino e a possibilidade de ocorrência de malformações fetais. Não havendo até à data um fármaco alternativo eficaz, a adrenalina mantém-se a primeira linha de escolha indiscutível em todo e qualquer doente com anafilaxia^{4,98}.

Outras terapêuticas adjuvantes incluem os anti-histamínicos, os broncodilatadores e os corticóides sistémicos.

INFECÇÕES QUE COMPLICAM AS DOENÇAS ALÉRGICAS NA GRAVIDEZ

Frequentemente as doenças alérgicas são complicadas por quadros infecciosos, impondo ao imunoalergologista

a necessidade de abordar e eficazmente lidar com estas situações. Não sendo o período da gravidez uma exceção a esta regra, mas porque se impõem algumas considerações especiais do ponto de vista farmacológico, merece uma pequena reflexão este tema.

Perante uma doente alérgica grávida, é essencial reconhecer que, tal como nos restantes alérgicos, a etiologia vírica das infecções respiratórias é de longe a mais frequente, não carecendo de terapêutica específica. O ajuste da terapêutica basal é muitas vezes necessário, mantendo em mente que se devem evitar fármacos como os descongestionantes nasais por períodos superiores a 5 dias ou os antitússicos.

No que à gripe sazonal diz respeito, a taxa de hospitalização aumenta a cada trimestre que passa e é superior nas grávidas que apresentam comorbilidades, como é o caso da asma^{99,100}. A imunização demonstrou ser segura¹⁰¹, pelo que a vacinação das grávidas é recomendada pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)¹⁰².

No tratamento da infecção bacteriana, a antibioterapia é instituída de acordo com os agentes mais frequentemente implicados, sendo estes os mesmos da restante população; devem ser lembrados os fármacos contraindicados na gravidez, como é o caso das quinolonas, das tetraciclina e da claritromicina, por exemplo¹⁰³. Referem-se alguns exemplos:

- No caso do eczema atópico sobreinfectado, sendo o *Staphylococcus aureus* o principal microrganismo implicado, está indicada a utilização de penicilinas resistentes às penicilinases, como a dicloxacilina (cat. B), ou em alternativa em doentes alérgicas à penicilina, a eritromicina base (cat. B).
- Na sinusite aguda, infecção mais frequentemente provocada por *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Haemophilus influenzae*, estão indicadas a amoxicilina (cat. B) ou as cefalosporinas (cat. B) e, como alternativa em doentes alérgicas à penicilina, a azitromicina (cat. B).

CONCLUSÕES

As doenças alérgicas, pela sua frequência, morbidade e mortalidade potencial, podem influenciar negativamente o curso de uma gravidez. Não sendo consideradas uma limitação ou mesmo uma contraindicação à gravidez, devem ser devidamente acompanhadas, cabendo ao imunologista a instituição de terapêutica adequada de controlo que permita o melhor resultado possível, quer para a mãe quer para o resultado da gestação. Idealmente as mulheres com suspeita de patologia alérgica deveriam ser avaliadas pelo imunologista antes de planearem engravidar, para que qualquer procedimento necessário ao diagnóstico definitivo pudesse ser realizado em segurança. As doenças alérgicas mal controladas acompanham-se de mais riscos do que propriamente as terapêuticas necessárias para aliviar o seu impacto, sendo portanto de primordial importância o papel do imunologista na desmistificação, abordagem e aconselhamento neste período e ainda como elo na comunicação entre outros profissionais de saúde e a gestante.

Financiamento: Nenhum

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum

Contactos:

Mariana Couto
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de São João, EPE
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200-319 Porto
marianafercouth@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Cadinha S, Malheiro D, Coimbra A, Moreira Silva JP, Vaz M. Asma e gravidez: Artigo de revisão. *Rev Port Imunoalergologia* 2003;11:7-16.
2. Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61:268.
3. Scialli A, Lone A. Pregnancy effects of specific medications used to treat asthma and immunological diseases. *In: Schatz, M, Zeiger, RS,*

- Claman, HN (Eds), Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. Marcel Dekker, New York 1998.*
4. Shatz M, Zeiger R, Falkoff R, et al. (Ed.). Asthma and allergic diseases during pregnancy. In Adkinson NF et al ed. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. Philadelphia:WB Saunders;cap.81:2008.
 5. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005; 25:731-50.
 6. Namazy JA, Schatz M. Pregnancy and asthma: recent developments. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:56-60.
 7. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med* 2000; 109:727-33.
 8. Alexander S, Dodds L, Armon BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 92:435-40.
 9. Liccardi G, Cazzola M, Canonica GW, D'Amato M, D'Amato G, Passalacqua G. General strategy for the management of bronchial asthma in pregnancy. *Respir Med* 2003; 97:778-89.
 10. Blaiss MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90 (6 Suppl 3):16-22.
 11. Demoly P, Piette V, Daures JP. Asthma therapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:1019-23.
 12. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003; 13:317-24.
 13. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:1-12.
 14. Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (2 Pt 2):S343-S49.
 15. National Asthma Education Program. Management of asthma during pregnancy: Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 1993. NIH Publication No. 93-3279.
 16. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: A prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:509-17.
 17. Leblanc A, Castro E, Castel-Branco MG. Avaliação da evolução e controlo da asma em grávidas num serviço de imunoalergologia [abstract]. *Rev Port Imunoalergologia* 2008; 16 (Supl 1): S28.
 18. Gluck JC. The change of asthma course during pregnancy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 26:171-80.
 19. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:283-8.
 20. Gluck JC, Gluck P. The effects of pregnancy on asthma: A prospective study. *Ann Allergy* 1976; 37:164-8.
 21. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1046.
 22. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001; 56:325-8.
 23. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996; 51:411-4.
 24. Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:421-9.
 25. Bahna SL, Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol* 1972; 27:397-406.
 26. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:963-7.
 27. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Chest* 1990; 98:389-92.
 28. Lehrer S, Stone J, Lapinski R, Lockwood CJ, Schachter BS, Berkowitz R, et al. Association between pregnancy-induced hypertension and asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1463-6.
 29. Triche EV, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104:585-93.
 30. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:90-6.
 31. Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, Rey E, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009; 64:101-6.
 32. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads CG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1091-5.
 33. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy—a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000; 16:167-71.
 34. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:5-12.
 35. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: A prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1170-4.
 36. Minerbi-Codish I, Fraser D, Avnun L, Glezerman M, Heimer D. Influence of asthma in pregnancy on labor and the newborn. *Respiration*. 1998; 65:130-5.
 37. Mihrshahi S, Belousova E, Marks GB, Peat JK; Childhood asthma prevention team. Pregnancy and birth outcomes in families with asthma. *J Asthma* 2003; 40:181-7.
 38. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:991-7.

39. Blais L, Beauchesne M, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007;62:320-8.
40. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). (Updated December 2009; cited November 2010). Available from: <http://www.ginasthma.org>.
41. National Heart, Lung, Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:34-46.
42. Rey E, Boulet LP. Asthma in pregnancy. *BMJ* 2007;334:582-5.
43. Yawn B, Knudtson M. Treating asthma and comorbid allergic rhinitis in pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2007; 20:289-98.
44. Norregaard O, Schultz P, Ostergaard A, Dahl R. Lung function and postural changes during pregnancy. *Respir Med* 1989; 83:467-70.
45. Breathing for Two. A guide to asthma during pregnancy. Asthma & Allergy Network Mothers of Asthmatics (AANMA), 2003.
46. Gani F, Braida A, Lombardi C, Del Giudice A, Senna GE, Passalacqua G. Rhinitis in pregnancy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003; 35:306-13.
47. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med* 2003; 2:469-75.
48. Incaudo G, Takach P. The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:137-54.
49. Somoskői A, Bártfai Z, Tamasi L, Kocsis J, Puhó E, Czeizel AE. Population-based case-control study of allergic rhinitis during pregnancy for birth outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131:21-7.
50. Schatz M, Zeiger RS. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. *Allergy Proc* 1988; 9:545-54.
51. Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; 26:394-400.
52. Rabago D, Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. *Am Fam Physician* 2009; 80:1117-9.
53. Stroud RH, Wright ST, Calhoun KH. Nocturnal nasal congestion and nasal resistance. *Laryngoscope* 1999; 109:1450-3.
54. Garavello W, Somigliana E, Acaia B, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: A randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151:1371-41.
55. Kasperska-Zajac A, Brzoza Z, Rogala B. Sex hormones and urticaria. *J Dermatol Sci* 2008; 52:79-86.
56. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81:588-97.
57. Palmer GW, Claman HN. Pregnancy and immunology: Selected aspects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:350-9.
58. Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy in pregnancy. *Clin Perinatol* 1997; 24:407-32.
59. Vaughan Jones SA, Black MM. Pregnancy dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:233-4.
60. Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Oles E, Rogala B. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2007; 52:4448.
61. Bouillet L. Hereditary angioedema in women. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6:17-20.
62. Banerji A, Sheffer AL. The spectrum of chronic angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:11-6.
63. Bhatia PL, Singh MS, Jha BK. Laryngopathia gravidarum. *Ear Nose Throat J* 1981; 60:408-12.
64. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Walter Canonica G, Church MK, Giménez-Arnau AM, et al; Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.
65. Roth HL, Kierland RR. The natural history of atopic dermatitis. A 20-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1964; 89:209-14.
66. Kemmett D, Tidman MJ. The influence of the menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991; 125:59-61.
67. Cho S, Kim HJ, Oh SH, Park CO, Jung JY, Lee KH. The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. *Ann Dermatol* 2010; 22:180-5.
68. Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:596-602.
69. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: A United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1098-104.
70. Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1166-8.
71. Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17:350-7.
72. Sengupta A, Kohli JK. Antibiotic prophylaxis in cesarean section causing anaphylaxis and intrauterine fetal death. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34:252-4.
73. Khan R, Anastasakis E, Kadir RA. Anaphylactic reaction to ceftriaxone in labour: An emerging complication. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28:751-3.
74. Gallagher JS. Anaphylaxis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71:491-3.
75. Heim K, Alge A, Marth C. Anaphylactic reaction to ampicillin and severe complication in the fetus. *Lancet* 1991; 337:859-60.

76. Konno R, Nagase S. Anaphylactic reaction to cefazolin in pregnancy. *J Obstet Gynaecol (Tokyo)* 1995; 21:577-9.
77. Dunn AB, Blomquist J, Khouzami V. Anaphylaxis in labor secondary to prophylaxis against group B streptococcus. A case report. *J Reprod Med* 1999; 44:381-4.
78. Gei AF, Pacheco LD, Vanhook JW, Hankins GD. The use of a continuous infusion of epinephrine for anaphylactic shock during labor. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1332-5.
79. Berardi A, Rossi K, Cavalleri F, Simoni A, Aguzzoli L, Masellis G, et al. Maternal anaphylaxis and fetal brain damage after intrapartum chemoprophylaxis. *J Perinat Med* 2004; 32:375-7.
80. Jao MS, Cheng PJ, Shaw SV, Soong YK. Anaphylaxis to cefazolin during labor secondary to prophylaxis for group B streptococcus. *J Reprod Med* 2006; 51:655-8.
81. Sheikh J. Intrapartum anaphylaxis to penicillin in a woman with rheumatoid arthritis who had no prior penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:287-9.
82. Sitarz L. Anaphylactic shock following injection of suxamethonium. *Anaesth Resusc Intensive Ther* 1974; 2:83-6.
83. Edmondson WC, Skilton RW. Anaphylaxis in pregnancy—the right treatment? *Anaesthesia* 1994; 49:454-5.
84. Baraka A, Sfeir S. Anaphylactic cardiac arrest in a parturient: response of the newborn. *JAMA* 1980; 243:1745-6.
85. Lin MC, Hsieh TK, Liu CA, Chu CC, Chen JY, Wang JJ, et al. Anaphylactoid shock induced by oxytocin administration—a case report. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2007; 45:233-6.
86. Shimo T, Nishiike S, Masuoka M, Seki S, Tsuchida H. Intraoperative anaphylactic shock induced by methylergometrine and oxytocin. *Masui* 2006; 55:447-50.
87. Slater RM, Bowles BJ, Pumphrey RS. Anaphylactoid reaction to oxytocin in pregnancy. *Anaesthesia* 1985; 40:655-6.
88. Emmott RS. Recurrent anaphylactoid reaction during caesarean section. *Anaesthesia* 1990; 45:62.
89. Pant D, Vohra VK, Pandey SS, Sood J. Pulseless electrical activity during caesarean delivery under spinal anaesthesia: a case report of severe anaphylactic reaction to Syntocinon. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18:85-8.
90. Cabestrero D, Perez-Paredes C, Fernandez-Cid R, Arribas MA. Bronchospasm and laryngeal stridor as an adverse effect of oxytocin treatment. *Crit Care* 2003; 7:392.
91. Morriss WW, Lavies NG, Anderson SK, Southgate HJ. Acute respiratory distress during caesarean section under spinal anaesthesia. A probable case of anaphylactoid reaction to syntocinon. *Anaesthesia* 1994; 49:41-3.
92. Ogata J, Minami K. Synthetic oxytocin and latex allergy. *Br J Anaesth* 2007; 98:845-6.
93. Maycock EJ, Russell WC. Anaphylactoid reaction to syntocinon. *Anaesth Intensive Care* 1993; 21:211-2.
94. Mullins RJ, Russell A, McGrath GJ, Smith R, Sutherland DC. Breast-feeding anaphylaxis. *Lancet* 1991; 338:1279-80.
95. MacDonell JW, Ito S. Breastfeeding anaphylaxis case study. *J Hum Lact* 1998; 14:243-44.
96. Shank JJ, Olney SC, Lin FL, McNamara MF. Recurrent postpartum anaphylaxis with breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2009; 114:415-6.
97. Villalta D, Martelli P. A case of breastfeeding anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:26-7.
98. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2009; 64:204-12.
99. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094-102.
100. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF Jr, Snowden MS, Wood LB, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1705-12.
101. Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973; 2:229-35.
102. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-40.
103. Gravidez e utilização segura de fármacos – 1.ª parte: Intercorrências agudas. *Boletim de Farmacovigilância* 2001; 5(2):1-4.