

# DOENÇA RESPIRATÓRIA E GRAVIDEZ

JOSÉ PEDRO BOLÉO-TOMÉ

Serviço de Pneumologia. Hospital Egas Moniz. Lisboa

## RESUMO

A presença de doença respiratória subjacente na mulher grávida pode implicar complicações materno-fetais potencialmente fatais. Por outro lado, a gravidez pode alterar o curso da própria doença, pelo que é fundamental reconhecer e prevenir a sua descompensação ou agravamento. É importante o conhecimento da fisiologia respiratória da grávida, para melhor prever o comportamento destas doenças.

Neste artigo é feita uma revisão da literatura actual sobre algumas das doenças respiratórias que afectam a mulher grávida, mas que não dependem especificamente da gravidez. Entre estas dá-se especial relevo à asma, pela sua frequência, e pela possibilidade de obter um bom controlo da mesma e evitar complicações. A frequente submedicação destas doentes é uma das principais causas de descompensação e de complicações, pelo que é necessário conhecer o perfil de segurança e as indicações correctas dos fármacos utilizados na terapêutica da asma. O tromboembolismo pulmonar é outra causa muito frequente de morbidade e mortalidade, que implica um desafio acrescido no diagnóstico, que deve ser de elevada suspeição. Os exames complementares, nomeadamente radiológicos, não devem ser protelados, sendo a dose de radiação utilizada segura.

São também abordadas outras patologias menos frequentes mas com impacto na gravidez: é o caso do pneumotórax, da fibrose quística, da hipertensão pulmonar e da patologia do sono. Finalmente revê-se a literatura sobre a gravidez na mulher que recebeu um transplante pulmonar.

Em conclusão, destaca-se a importância da abordagem multidisciplinar destas doentes. O correcto diagnóstico e controlo da doença de base podem evitar a maior parte das complicações graves quer para a mãe quer para o feto.

## SUMMARY

### LUNG DISEASE AND PREGNANCY

The presence of underlying respiratory disease in the pregnant woman may implicate complications for the mother and the foetus which are potentially fatal. Pregnancy may also alter the course of the disease, making it fundamental to recognise and prevent its progression. It is important to know the respiratory physiology during pregnancy, in order to better preview the behaviour of these illnesses.

In this article, a review of the current literature was performed on some the respiratory diseases that affect the pregnant woman, but are not specifically caused by it. Among these, asthma is one of the most important, given its frequency and the possibility to obtain good control and prevent complications. The frequent undermedication of these patients is one of the main causes of exacerbation and complications; it is therefore necessary to know the safety profile and current indications for the medications used in its treatment.

Thromboembolic disease is another very frequent cause of morbidity and mortality, and its diagnosis implicates a major challenge, needing a very high suspicion. Diagnostic exams, namely radiological, are not to be postponed, and the radiation dose used is safe for the foetus.

Other less frequent problems are also reviewed, which also have a great impact on the pregnancy: pneumothorax, cystic fibrosis, pulmonary hypertension, and sleep disturbances. Finally, pregnancy in the transplant recipient is also reviewed. In conclusion, the multidisciplinary approach of these patients must be emphasized. The accurate diagnosis and control of the underlying respiratory disease may avoid most of the complications affecting mother and foetus.

## INTRODUÇÃO

A presença de doença respiratória na mulher em idade fértil constitui um desafio importante durante o período pré concepção, na gravidez e no pós-parto, quer pela influência que pode ter no desenrolar da gravidez e no bem-estar materno-fetal, quer pelo modo como a gravidez pode alterar o curso dessa mesma doença. É fundamental o controlo da doença de base, o reconhecimento e prevenção da sua descompensação, ao mesmo tempo que se minimizam os efeitos secundários das terapêuticas utilizadas sobre a mãe e o feto<sup>1</sup>. Esta abordagem é multidisciplinar, incluindo muitas vezes o pneumologista, obstetra, intensivista, pediatra e médico de família.

Neste artigo pretende-se rever os aspectos fundamentais de algumas doenças respiratórias que frequentemente afectam a mulher que engravida, e que implicam um conhecimento e uma abordagem especializados. Entre estas destaca-se a asma, pela sua frequência e potenciais complicações, assim como a doença pulmonar tromboembólica, situações que acarretam elevada mortalidade e morbidade. Outras doenças menos frequentes merecem destaque também pela sua especificidade e impacto na gravidez, como o pneumotórax, a patologia do sono, a fibrose quística, e a hipertensão pulmonar. Finalmente aborda-se também o problema da gravidez em doentes que receberam transplante pulmonar.

## ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS PULMONARES NA GRAVIDEZ

Durante a gravidez ocorrem uma série de alterações na fisiologia pulmonar em resultado do ambiente hormonal. A progesterona estimula o centro respiratório, levando a um aumento do volume corrente (que atinge 40% no termo) e do volume-minuto. Isto resulta numa alcalose respiratória moderada, com diminuição dos valores basais de PaCO<sub>2</sub> para cerca de 30 mmHg, compensados pelo aumento da excreção renal de bicarbonato e queda dos valores séricos para cerca de 20 mEq/L. O consumo de oxigénio também aumenta 20-30% devido às maiores necessidades metabólicas. Finalmente, com o aumento do tamanho do

útero a capacidade residual funcional e o volume residual diminuem. Estas alterações podem resultar no rápido desenvolvimento de hipoxémia em consequência da hiperventilação<sup>2,3</sup>.

## ASMA BRÔNQUICA

A asma é uma das doenças crónicas mais comuns e potencialmente perigosas durante a gravidez<sup>4</sup>. Nos EUA, a prevalência da asma durante a gravidez tem sido estimada entre 3,7% e 8,4%, e as taxas elevadas de asma em mulheres jovens em idade reprodutiva parecem prever um aumento destas prevalências<sup>5,6</sup>. Além disso, é admissível que estes números sejam conservadores devido a muitos casos não diagnosticados ou reportados. A relação entre asma e gravidez pode ser encarada de duas formas: por um lado, a asma pré-existente pode afectar ou complicar uma gravidez; por outro lado, a própria gravidez pode alterar o curso da asma.

### *Efeitos da Asma sobre a Gravidez*

Apesar de algumas controvérsias, a evidência tem vindo a demonstrar que a asma pode aumentar a **morbilidade materna**. As mulheres asmáticas sofrem três vezes mais de hiperemese gravídica, e duas vezes mais de perdas hemáticas uterinas, sobretudo se estiverem medicadas com corticóides sistémicos<sup>7</sup>. Vários estudos têm demonstrado o aumento do risco de hipertensão gravídica e pré-eclâmpsia<sup>4,8</sup>. O risco de pré-eclâmpsia é duas a três vezes superior em mulheres com sintomas de asma moderados a graves, independentemente do grau de gravidade à partida ou da terapêutica em curso<sup>9</sup>. Os riscos de placenta prévia e de parto por cesariana estão também aumentados, assim como o número de dias de hospitalização<sup>8,10</sup>. As mulheres asmáticas são mais susceptíveis de necessitar de indução do parto<sup>7</sup>.

Alguns autores defendem que não existe diferença significativa entre as mulheres não asmáticas e as que têm asma ligeira<sup>11</sup>. Provavelmente os riscos de morbilidade materna estão aumentados apenas em mulheres com asma moderada ou grave, especialmente as que necessitam de corticoterapia oral. Também não está provado um aumento significativo da mortalidade materna relacionado com a asma.

Em relação às **complicações fetais** relacionadas com a asma materna, parece haver uma relação com o mau controlo da doença. Existe um risco aumentado de parto pré-termo, baixo peso ao nascer, anomalias congénitas e número aumentado de dias de hospitalização do recém-nascido<sup>8</sup>. Um estudo revelou que existe uma relação inversa entre a função pulmonar materna, medida através do FEV<sub>1</sub>, e o risco de atraso de crescimento intra-uterino<sup>12</sup>. Os factores responsáveis por estas complicações são provavelmente a hiperventilação, a hipoxémia e hipocapnia maternas<sup>4</sup>, ou mesmo a libertação de mediadores inflamatórios e o efeito de medicação para a asma<sup>8</sup>.

Vários estudos têm vindo a comprovar indirectamente uma relação entre o melhor controlo da asma e a redução das complicações materno-fetais, baseados nos resultados semelhantes encontrados em mulheres não asmáticas e em doentes asmáticas seguidas por especialistas<sup>4,11</sup>.

#### *Efeitos da Gravidez sobre a Asma*

Tem sido afirmado correntemente que cerca de um terço dos casos das mulheres asmáticas melhora durante a gravidez, um terço mantém-se inalterado e um terço agrava-se<sup>13</sup>. No entanto, estas observações basearam-se em estudos muito heterogéneos do ponto de vista clínico e estatístico, num período que vai desde os anos 30 aos anos 70 do século XX<sup>6</sup>. O curso da asma durante a gravidez poderá assim ser mais imprevisível. A variabilidade de critérios utilizados para a definição e estadiamento da asma também dificulta a avaliação destes estudos, embora as recomendações do Projecto *Global Initiative for Asthma* (GINA) tenham ajudado a uniformizar o diagnóstico<sup>14</sup>.

As mulheres com pior controlo da asma antes de engravidar estão em maior risco de agravamento dos sintomas<sup>15</sup>. O período mais crítico parece ser entre a 24<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> semanas; geralmente existe um retorno à situação basal nos três meses seguintes ao parto<sup>13</sup>. Parece também haver um comportamento similar da asma em gravidezes sucessivas<sup>16</sup>.

Um estudo de Juniper *et al* indicou melhorias na hiperreactividade brônquica em 69% das grávidas, com agravamento nas restantes 31%; esta melhoria atingia um pico no segundo trimestre, revertia um mês após o parto, e era superior nas mulheres com maior hiperreactividade prévia<sup>17</sup>. Existem poucos dados sobre alterações espirométricas em grávidas asmáticas; alguns estudos apontam para melhorias na função pulmonar durante o segundo trimestre, mas sem significado estatístico<sup>6</sup>.

Algumas das alterações fisiológicas da gravidez podem influenciar a gravidade da asma. As alterações mecânicas torácicas devido à pressão do útero no diafragma e

à expansão das costelas contribuem para dispneia que deve ser distinguida causada pela asma<sup>6</sup>.

O facto de até 40% das mulheres asmáticas poderem sofrer de exacerbações pré-menstruais indica uma influência dos níveis hormonais na função pulmonar. Os níveis elevados de progesterona na gravidez reduzem a actividade dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, diminuindo o tónus do músculo liso brônquico<sup>18</sup>. As alterações do ambiente hormonal poderão também influenciar a inflamação, embora esta hipótese não tenha sido estudada pela impossibilidade de realizar lavado bronco-alveolar ou biópsia brônquica durante a gravidez. O sexo fetal poderá também influenciar a asma, provavelmente através de outros factores hormonais: as mães de rapazes têm maior probabilidade de melhorar da sua asma durante a gravidez<sup>19</sup>.

Outras morbidades maternas podem afectar negativamente o curso da asma, como o refluxo gastro-esofágico ou a maior incidência de infecções virais. Finalmente, a submedicação das grávidas asmáticas é outro factor importante que determina agravamento da asma, sendo frequentemente o próprio médico o responsável, por medo da toxicidade dos fármacos<sup>6</sup>.

#### *Terapêutica da Asma*

Os princípios do tratamento da asma na grávida não diferem dos que são recomendados para os outros asmáticos, e devem incluir o controlo óptimo dos sintomas, manutenção de uma função pulmonar normal, prevenção e reversão das exacerbações, e prevenção das complicações maternas e fetais<sup>20</sup>. O *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) nos EUA definiu recomendações para a abordagem da asma na gravidez, incluindo a revisão da evidência actual sobre segurança dos fármacos<sup>5</sup>.

**Agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos:** Os agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de curta acção como o salbutamol são utilizados desde há longa data na grávida, e a sua segurança está bem estabelecida. Sobre os novos  $\beta_2$ -agonistas broncodilatadores de longa acção a evidência é ainda escassa, embora o seu perfil farmacológico seja semelhante aos de curta acção. O salmeterol poderá ser preferido ao formoterol por estar disponível há mais tempo<sup>5</sup>.

**Teofilina:** Tem sido utilizada com segurança há várias décadas; no entanto, os seus níveis séricos devem ser monitorizados, devido à redução da sua clearance<sup>4,5</sup>. Os níveis recomendados são de 5 a 12  $\mu\text{g/ml}$ .

**Anticolinérgicos:** Não existem estudos sobre a utilização do brometo de ipratrópio ou outros anticolinérgicos na grávida, pelo que não são recomendados.

**Corticóides inalados:** Também na grávida constituem

o *gold-standard* na terapêutica da asma. Não existe até ao momento qualquer evidência segura sobre associação a um risco aumentado de malformações ou outros efeitos adversos perinatais. A beclometasona é o fármaco mais extensamente estudado, pelo que continua a ser o mais recomendado, embora exista uma utilização crescente dos novos fármacos que provavelmente são igualmente seguros. Destes, o que reúne mais evidência é o budesonido, faltando ainda estudos sobre a fluticasona<sup>5,21,22</sup>.

**Corticóides sistémicos:** Alguns dados têm apontado para um aumento do risco de baixo peso ao nascer relacionado com o uso de corticóides orais ou parentéricos; quando utilizados durante o primeiro trimestre existe também associação a lábio leporino ou fenda palatina<sup>23</sup>. No entanto, a avaliação custo/benefício favorece o uso de corticóides orais quando indicados no tratamento da asma grave ou de exacerbações graves<sup>5</sup>.

**Inibidores dos leucotrienos:** Praticamente não existem dados sobre a utilização e segurança de fármacos como o montelukaste e o zafirlukast; o NAEPP sugere o seu uso nas mulheres que já estavam medicadas com estes fármacos antes de engravidar e tinham um bom controlo da asma<sup>5</sup>.

**Anti-histamínicos:** A evidência actual aponta para a segurança da loratidina e da cetirizina, não existindo dados suficientes sobre outros fármacos<sup>24</sup>.

A abordagem da asma na grávida segue de um modo geral as recomendações existentes para a população em geral. O controlo da asma deve ser optimizado antes da concepção, com ênfase especial na educação da doente, incluindo a técnica correcta de uso dos inaladores e o conhecimento dos sintomas. A monitorização do *Peak Expiratory Flow* (PEF) é útil nas doentes com asma moderada a grave.

Deve ser utilizada a abordagem em degraus, sempre que necessário utilizando corticóides inalados (beclometasona ou budesonido) cuja dose deve ser ajustada; a partir da asma persistente moderada podem ser utilizadas doses mais elevadas de corticóide isolado ou a associação de corticóide em dose baixa e agonista  $\beta_2$ -adrenérgico de longa acção. O controlo deve ser obtido o mais rapidamente possível, de modo a minimizar a hipóxia fetal. Após obter controlo é possível realizar uma descida de degrau terapêutico de um modo gradual<sup>4,5</sup>.

**Exacerbações agudas:** Cerca de 18% das grávidas as-

máticas necessitam de recorrer ao serviço de urgência pelo menos uma vez, e 62% das exacerbações graves implicam hospitalização<sup>20</sup>. Um estudo mostrou que em mulheres que recorrem à urgência por asma aguda, as grávidas estão mais frequentemente subtratadas, e mais frequentemente têm alta sem estarem medicadas com corticóides<sup>25</sup>. As exacerbações devem ser tratadas agressivamente, pelos riscos que acarretam para o feto, de preferência por uma equipa multidisciplinar, incluindo um obstetra e neonatologista no caso de exacerbações graves. A abordagem é semelhante à de outro asmático, tendo em atenção as alterações gasimétricas basais da gravidez: uma PaCO<sub>2</sub> superior a 32 mmHg pode indicar já uma acidose respiratória. Em casos de risco de vida a ventilação mecânica deve ser iniciada precocemente<sup>20</sup>.

As exacerbações durante o parto são raras, mas deverão ser tratadas do mesmo modo, com monitorização materna e fetal intensiva. Se tiverem sido utilizados corticóides sistémicos nas quatro semanas precedentes, deverão ser administradas doses de stress durante o parto e nas 24 horas subsequentes<sup>5,20</sup>.

## DOENÇA PULMONAR TROMBOEMBÓLICA

O tromboembolismo (TE) venoso é uma das principais causas de morbidade e mortalidade durante a gravidez, sendo cinco vezes mais frequente na grávida do que na mulher não grávida<sup>26</sup>. A sua incidência estima-se em cerca de 1 em cada 1000 gravidezes, embora este valor possa estar subestimado<sup>27</sup>. O TE ultrapassou a infecção, hemorragia e eclâmpsia como a primeira causa de morte materna nos EUA, e corresponde a 33% de todas as mortes maternas no Reino Unido, 50% das quais ocorrem no primeiro trimestre<sup>28-30</sup>.

A gravidez está associada a um estado de hipercoagulabilidade, relacionado com os altos níveis de progesterona que levam a aumento da distensibilidade venosa e diminuição do retorno venoso, e com alterações humorais na cascata de coagulação e fibrinólise que promovem a trombogénese<sup>32</sup>. Os factores de risco adicionais incluem idade materna avançada, imobilização no leito prolongada, história familiar de TE, multiparidade, trombofilias, diabetes, tabagismo, obesidade materna e episódios anteriores de TE<sup>28,32</sup>.

A suspeita clínica é fundamental para o diagnóstico de TE, que permanece um desafio. Muitos dos sintomas clássicos, como a taquipneia, dispneia ou edema dos membros inferiores podem corresponder a alterações normais na gravidez; de facto, um estudo em mulheres grávidas e puérparas revelou não existirem diferenças nos sintomas ou sinais entre as mulheres com embolia pulmonar e as que não tiveram<sup>29,31</sup>. É importante o reconhecimento da

trombose venosa profunda, visto que esta resulta em embolia pulmonar em 15-24% dos casos não tratados; a embolia durante a gravidez é fatal em 15% das doentes, e dois terços das mortes ocorrem na primeira meia hora<sup>27,29</sup>.

O diagnóstico de embolia pulmonar na gravidez é frequentemente prejudicado ou atrasado pelo receio de expor a grávida e o feto a radiação ionizante. No entanto, foi demonstrado que uma dose de radiação inferior a 5 rad não implica aumento de risco de lesão fetal, e os exames diagnósticos utilizam geralmente quantidades muito menores de radiação<sup>33</sup>. Os algoritmos diagnósticos utilizados para o diagnóstico de TE foram validados para doentes não grávidas, e a extrapolação para a grávida nem sempre é fácil. Os exames diagnósticos devem assim ser realizados com cuidado na sua valorização.

O doseamento dos D-dímeros tem um elevado valor preditivo negativo na não grávida, podendo excluir TE; o mesmo nem sempre acontece na grávida, devido ao aumento dos níveis de D-dímeros que pode ocorrer ao longo da gravidez normal<sup>34</sup>. No entanto, no primeiro trimestre cerca de 50% das grávidas têm D-dímeros normais, pelo que esta análise é mais rentável<sup>30</sup>. O ECG é outro exame não invasivo que pode ser útil mas pouco específico e sensível. A radiografia do tórax pode ser normal em cerca de metade das doentes com embolia pulmonar<sup>32</sup>.

A angiografia pulmonar é considerada o exame *gold-standard* no diagnóstico de TE, embora a sua utilização seja menor actualmente. A dose de radiação utilizada é considerada segura, sendo em média menor do que a utilizada na TC helicoidal<sup>35</sup>. Este último exame constitui um método sensível e específico para a detecção de TE, sobretudo em êmbolos mais centrais, e é seguro em todos os trimestres. Finalmente, a cintigrafia de ventilação-perfusão é outra alternativa de elevada sensibilidade, em que as doses de radiação não excedem 0,018 rad para a perfusão e 0,035 rad para a ventilação<sup>35</sup>. Na grávida deverá ser realizado o estudo de perfusão em primeiro lugar; se não existirem defeitos de perfusão o exame pode ser considerado negativo, reduzindo-se assim a radiação utilizada<sup>29</sup>.

A heparina constitui a base do tratamento do TE. Não atravessa a barreira placentária, não havendo assim riscos de teratogénese ou hemorragia fetal, e as potenciais complicações hemorrágicas são sobreponíveis às que ocorrem em não grávidas<sup>29</sup>. As doses necessárias na grávida são habitualmente mais elevadas, podendo ir até ao dobro<sup>36</sup>. Do mesmo modo as heparinas de baixo peso molecular podem também ser utilizadas com segurança, mas levantam mais problemas no ajuste e monitorização da dose<sup>29</sup>. A varfarina está formalmente contra-indicada pelo risco elevado de embriopatia (4 a 5% dos fetos)<sup>37</sup>.

## PNEUMOTÓRAX

A ocorrência de pneumotórax durante a gravidez é uma complicação rara e potencialmente grave quer para a mãe quer para o feto. Devido ao aumento das necessidades de oxigénio durante a gravidez e em especial durante o parto, o pneumotórax pode levar rapidamente a uma situação de hipóxia materna, com conseqüente compromisso do fornecimento de oxigénio ao feto<sup>38</sup>.

Não existem muitos casos de pneumotórax espontâneo na gravidez descritos na literatura anglo-saxónica. Os factores de risco mais frequentemente referidos são história prévia de pneumotórax, asma ou infecção respiratória<sup>38</sup>. Têm também sido referidos casos de linfangioleiomiomatose que por vezes complicam a gravidez com episódios de pneumotórax de difícil resolução por drenagem<sup>39</sup>, e pneumotórax como manifestação de metástase pulmonar de coriocarcinoma<sup>40</sup>. O abuso de cocaína também está associado a um risco aumentado de pneumotórax durante a gravidez<sup>41</sup>.

As opções terapêuticas são semelhantes às utilizadas em doentes não grávidas. No entanto, os problemas ventilatórios podem ser mais graves devido à menor tolerância da grávida. O internamento é mandatório, assim como o repouso e oxigenoterapia, e drenagem torácica se o pneumotórax é superior a 20%<sup>38</sup>.

Os critérios para tratamento cirúrgico (videotoracoscopia ou toracotomia) são também semelhantes à população geral, embora a decisão possa ser mais delicada na doente grávida. O *timing* ideal é o segundo trimestre da gravidez. A radiografia do tórax e tomografia computadorizada estão indicadas, utilizando protecção abdominal, sendo a dose estimada de radiação que o feto recebe inferior a 1,0 rad<sup>38</sup>. A pleurodese química utilizando tetraciclina está contra-indicada devido aos possíveis riscos de absorção sistémica do fármaco<sup>42</sup>.

## PATOLOGIA DO SONO

A influência da gravidez no sono tem sido referida desde há séculos. Hipócrates concebeu um teste de gravidez que consistia em administrar hidromel à mulher suspeita de estar grávida no início do sono, e o despertar causado pelo desconforto abdominal indicava um teste positivo<sup>43</sup>. Tanto as alterações fisiológicas respiratórias que ocorrem na gravidez, como a predisposição prévia para distúrbios do sono contribuem para a ocorrência destas patologias. No entanto, há ainda poucos dados sobre este assunto, até porque grande parte da evidência actual na área do sono foi obtida em estudos com homens.



A gravidez induz alterações no sistema respiratório através de mecanismos bioquímicos e mecânicos. Ocorrem alterações na mucosa das vias aéreas, com hiperémia, hipersecreção e edema, que podem contribuir para roncopia e eventos obstructivos da via aérea superior (VAS)<sup>44</sup>. Outro factor importante a influenciar o sono é a hiperventilação própria da gravidez, que leva a um aumento do *drive* ventilatório, que por sua vez é um estímulo para os músculos dilatadores da VAS, protegendo-a contra a sua oclusão<sup>45</sup>. No entanto, parece haver um aumento da predisposição para apneias centrais e respiração cíclica durante a gravidez, factores que contribuem para distúrbios respiratórios do sono<sup>43</sup>.

Desconhece-se a prevalência de distúrbios respiratórios do sono na grávida. No entanto, alguma evidência parece mostrar que a grávida pode sofrer deste tipo de distúrbios, e que a hipoxémia e hipertensão que daí resultam podem conduzir a atrasos do crescimento intra-uterino<sup>43</sup>. Além disso, os eventos hipertensivos relacionados com obstrução da VAS podem levar a um risco aumentado de pré-eclâmpsia<sup>46</sup>.

Embora a incidência de apneia obstructiva do sono na gravidez normal e complicada não seja conhecida, as indicações para polissonografia em grávidas provavelmente deverão incluir sintomas relacionados com o sono associados a obesidade e roncopia, hipertensão, e gravidezes prévias com atraso de crescimento intra-uterino inexplicado<sup>43</sup>.

A síndrome de apneia obstructiva do sono é provavelmente subdiagnosticada na mulher grávida, até porque existe a ideia de que é uma patologia muito rara na mulher pré-menopáusia. No entanto, o seu tratamento está indicado na grávida, sobretudo na presença de hipoxémia<sup>43</sup>. A utilização de pressão positiva nasal (CPAP) tem mostrado ser segura tanto para a mãe como para o feto<sup>47</sup>.

## FIBROSE QUÍSTICA

A sobrevida dos doentes com fibrose quística (FQ) tem vindo a aumentar significativamente nos últimos 30 anos, devido aos avanços no diagnóstico, terapêutica e reabilitação destes doentes. Para doentes nascidos nos anos 90, prevê-se que a esperança média de vida ultrapasse os 40 anos<sup>48</sup>. As questões da gravidez e maternidade estão assim a tornar-se cada vez mais actuais na FQ. Os doentes do sexo masculino com FQ são geralmente inférteis por azoospermia obstructiva; no sexo feminino geralmente não há alterações significativas, embora por vezes a espessura do muco cervical possa interferir com a fertilidade<sup>1</sup>.

O risco da gravidez correlaciona-se com a gravidade da doença de base, nomeadamente pulmonar. A função pulmonar é um dos principais factores prognósticos na gravidez, sendo o risco de aborto significativo quando o FEV<sub>1</sub> <70%<sup>49</sup>. Tem sido recomendada a interrupção da gravidez com valores de FEV<sub>1</sub> <50%; no entanto existem registos de casos bem sucedidos com valores de FEV<sub>1</sub> de 35%, e que se mantiveram estáveis vários anos após o parto<sup>1</sup>. A existência de hipertensão pulmonar na FQ muito evoluída constitui uma contra-indicação para a gravidez<sup>50</sup>.

Segundo dados do *Cystic Fibrosis National Patient Registry*<sup>51</sup>, nos EUA, as doentes com FQ que engravidam não têm uma sobrevida inferior às doentes não grávidas, não existindo diferenças significativas na taxa de admissões hospitalares, utilização de antibióticos endovenosos ou oxigénio suplementar. É recomendado um follow-up apertado destas doentes, incluindo estudo da função pulmonar, exames bacteriológicos da expectoração e cursos de antibioterapia oral, inalada ou sistémica, tendo em conta a toxicidade e teratogenicidade destes<sup>1</sup>.

A principal complicação obstétrica nestas doentes é o parto prematuro, que ocorre em cerca de 24% dos casos de FQ grave. As complicações fetais relacionadas com a FQ são raras<sup>1</sup>.

## HIPERTENSÃO PULMONAR

A hipertensão pulmonar (HTP) refere-se a um grupo de doenças caracterizadas por uma elevação anormal da pressão sanguínea na circulação pulmonar, superior a 25 mmHg em repouso e 30 mmHg no exercício. As causas são múltiplas e dividem-se sobretudo em dois grupos: hipertensão pulmonar primária ou idiopática e hipertensão pulmonar secundária a outras patologias. Destas últimas destacam-se o tromboembolismo pulmonar crónico, doenças do tecido conectivo, efeitos de drogas, e outras<sup>52</sup>. Outra causa importante de HTP na mulher em idade reprodutiva é a síndrome de Eisenmenger<sup>1</sup>.

Durante a gravidez ocorrem alterações na pequena circulação que incluem o aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e dilatação compensatória da vasculatura, o que resulta em queda da pressão arterial pulmonar. Estas alterações atingem o pico no segundo trimestre e mantêm-se constantes até ao parto, altura em que o retorno venoso aumenta subitamente ao deixar de existir o útero gravídico. Na doente com HTP, sobretudo quando a pressão na artéria pulmonar é maior que 60 mmHg, não existe reserva para este súbito aumento do débito cardíaco, com resistências pulmonares que são fixas, surgindo *cor pulmonale* agudo

e falência ventricular esquerda subsequente<sup>1</sup>. Estes eventos hemodinâmicos acarretam uma elevada mortalidade materna nas 72 horas que se seguem ao parto, atingindo 30% na HTP idiopática, e 56% na HTP por causas secundárias, mortalidade que não se tem alterado nas últimas duas décadas<sup>53</sup>.

Os efeitos sobre o feto também são importantes, sendo a prematuridade o evento mais frequente (54%). O atraso de crescimento intra-uterino é um problema frequente, surgindo em pelo menos um terço dos casos de mães com Síndrome de Eisenmenger<sup>54</sup>.

O seguimento destas grávidas deve ser feito de preferência em centros especializados, recomendando-se a hospitalização a partir das 20 semanas. Devem ser realizados controlos ecográficos seriados no sentido de detectar atrasos de crescimento intra-uterino, medidas de controlo da sobrecarga de volume (diuréticos, restrição de sal), controlo da hipóxia, e anticoagulação com heparinas<sup>1</sup>. Os antagonistas dos canais de cálcio têm sido utilizados com algum sucesso, assim como o óxido nítrico inalado pré e pós-parto<sup>55</sup>. Também tem sido referido o uso dos análogos das prostaglandinas como o epoprostenol, em administração endovenosa durante e após o parto, com bons resultados<sup>56</sup>. Já o iloprost inalado não está recomendado na gravidez por risco de teratogenicidade, embora possa ser utilizado no pós-parto imediato. O bosentan, antagonista dos receptores da endotelina, está contra-indicado na gravidez<sup>57</sup>.

### TRANSPLANTE PULMONAR

O transplante pulmonar emergiu nas últimas duas décadas como uma opção terapêutica viável para doentes com doença pulmonar crónica terminal. O facto destes doentes serem muitas vezes jovens, incluindo mulheres em idade reprodutiva, levanta mais uma vez a questão sobre a segurança da gravidez nestes casos.

Embora muitos centros de transplantação sejam contra a gravidez em receptores de transplante, sobretudo devido à incerteza sobre as alterações imunológicas que poderão afectar o órgão transplantado, as recomendações actuais aconselham a um adiamento mínimo de dois anos após o transplante, até à estabilização da imunossupressão<sup>58</sup>.

Os dados relativos à gravidez em doentes que receberam transplantes de pulmão são limitados. No entanto, segundo dados do *National Transplantation Pregnancy Registry*, nos EUA, os riscos de falência do transplante são maiores no caso do pulmão e pulmão/coração, atingindo 48% até dois anos após o parto<sup>59</sup>. Outras complicações

maternas frequentes são a hipertensão arterial, diabetes gestacional, e rejeição do transplante em mais de um terço dos casos. Existe uma alta incidência de prematuridade e de baixo peso ao nascer, embora não haja evidência de uma incidência aumentada de malformações fetais<sup>1,59</sup>.

As questões relacionadas com a imunossupressão nestas grávidas são também complexas. Aparentemente não existe evidência de efeitos adversos para o feto com as drogas clássicas (ciclosporina, azatioprina, corticóides); no entanto, existem poucos dados relativos aos imunossuppressores mais recentes, como o micofenolato mofetil. O uso do tacrolimus tem vindo a ser defendido como a droga de preferência na grávida por diminuir os riscos de pré-eclâmpsia<sup>60</sup>. É consensual que a vigilância seja realizada por uma equipa multidisciplinar, com consultas quinzenais até à 32ª semana e semanais a partir daí, e com monitorização apertada da função pulmonar, vigilância da rejeição e controlo da infecção<sup>1,58</sup>.

### CONCLUSÃO

Grande parte das complicações decorrentes de descompensação de doença respiratória durante a gravidez são evitáveis e tratáveis, prevenindo complicações e aumento da mortalidade quer para a mãe quer para o feto. Isto exige um conhecimento profundo da fisiologia respiratória e do comportamento destas patologias durante a gravidez, sendo fundamental a colaboração multidisciplinar, na qual o pneumologista (ou o clínico que segue a mulher do ponto de vista da sua doença de base) desempenha um papel fulcral. Por outro lado, a submedicação deve ser evitada, utilizando-se os fármacos nas suas doses eficazes, com o correcto conhecimento do seu perfil de segurança.

### BIBLIOGRAFIA

1. BUDEV MM, ARROGLIA AC, EMERY S: Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S313-S318
2. YEOMANS ER, GILSTRAP LC: Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med* 2005;33:S256-258
3. LAPINSKY S: Cardiopulmonary complications of pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:1616-22
4. TAN KS, THOMSON N: Asthma in pregnancy. *Am J Med* 2000;109:727-733
5. National Asthma Education and Prevention Program. Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute 2004
6. KWON HL, BELANGER K, BRACKEN MB: Effect of preg-

- nancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1201-10
7. BAHNA SL, BJERKEDAL T: The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol* 1972;27:397-406
  8. DEMISSIE K, BRECKENRIDGE M, RHOADS GG: Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1091-5
  9. TRICHE EW, SAFTLAS A, BELANGER K, LEADERER BP, BRACKEN MB: Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:585-593
  10. DOMBROWSKI MP, SCHATZ M, WISE R et al: Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:5-12
  11. SCHATZ M, ZEIGER R, HOFFMAN CP et al: Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:1170-4
  12. SCHATZ M, ZEIGER R, HOFFMAN CP and The Kaizer-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group: Intrauterine growth is related to gestacional pulmonary function in pregnant asthmatic women. *Chest* 1990;98:389-392
  13. FREITAS MG, DUARTE AC: Asma e gravidez - eficácia e segurança da medicação durante a gravidez. *Rev Port Pneumol* 2004;X:405-419
  14. National Institutes of Health: Global Strategy for Asthma Management and Prevention - Update 2005. In: National Institutes of Health, ed. Bethesda: National Institutes of Health, 2005
  15. WHITE RJ, COUTTS I, GIBBS CJ, MACINTYRE C: A prospective study of asthma during prgnancy and the puerperium. *Resp Med* 1988;83:103-106
  16. SCHATZ M, HARDEN K, FORSYTHE A et al: The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:509-517
  17. JUNIPER EF, DANIEL EE, ROBERTS RS, KLINE PA, NEWHOUSE MT: Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study. *Am Rev Resp Dis* 1989;140:924-931
  18. ELLIASON O, SCHERZER H, DEGRAFF A: Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:87-94
  19. BEECROFT N, COCHRANE G, MILBURN HJ: Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *BMJ* 1998;317:856-857
  20. HANANIA NA, BELFORT MA: Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S319-S324
  21. NORJAVAARA E, DEVERDIER MG: Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:736-742
  22. BLAISS M: Managing asthma during pregnancy. The whys and hows of aggressive control. *Postgrad Med* 2004;115:55-64
  23. RODRIGUEZ-PINILLA E, MARTINEZ-FRIAS M: Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratol* 1998;58:2-5
  24. KALLÉN B: Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:146-152
  25. CYDULKA RK, EMERMAN CL, SCHREIBER D et al: Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency departement. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160:887-892
  26. National Institutes of Health: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. National Institutes of Health Consensus Development. *JAMA* 1986;256:744-749
  27. GHERMAN RB, GOODWIN TM, LEUNG B et al: Incidence, clinical characteristics and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:730-734
  28. National Institute for Clinical Excellence: Why mothers die 1997-1999. Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. In: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, ed. London 2001
  29. STONE SE, MORRIS TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(suppl):S294-S300
  30. MALLICK S, PETKOVA D: Investigating suspected pulmonary embolism during pregnancy. *Respir Med* 2006;100(10):1682-7
  31. REFUERZO JS, HECHTMAN JL, REDMAN ME et al: Venous thromboembolism during pregnancy. Clinical suspicion warrants evaluation. *J Reprod Med* 2003;48:767-770
  32. SCARSBROOK AF, EVANS AL, OWEN AR, GLEESON FV: Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Radiol* 2006;61:1-12
  33. PABINGER I, GRAFENHOFER H: Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:322-324
  34. GHIRARDINI G, BATTIONI M, BERTELLINI C et al: D-dimer after delivery in uncomplicated pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999;26:211-212
  35. WINER-MURAM HT, BOONE JM, BROWN HL et al: Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiol* 2002;224:487-492
  36. BARBOUR LA, SMITH JM, MARLAR RA: Heparin levels to guide thromboembolic prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1869-73
  37. GREER I. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-65
  38. VAN WINTER JT, NICHOLS F, PAIROLERO PC, NEY JA, OGBURN PL: Management of spontaneous pneumothorax during pregnancy: case report and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1996;71:249-252
  39. WARREN SE, LEE D, MARTIN V, MESSINK W: Pulmonary lymphangiomyomatosis causing bilateral pneumothorax during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1993;55:998-1000
  40. OUELLETTE D, INCULET R: Unsuspected metastatic choriocarcinoma presenting as unilateral spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1992;53:144-145
  41. CHAN L, PHAM H, REECE EA: Pneumothorax in pregnancy associated with cocaine abuse. *Am J Perinatol* 1997;14:385-388
  42. WENK RE, GEBHARDT F, BHAGAVAN BS, LUSTGARTEN JA, MCCARTHY EF: Tetracycline-associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. *J Reprod Med* 1981;26:135-141
  43. SANTIAGO JR, NOLLEDO M, KINZLER W, SANTIAGO TV: Sleep and sleep disorders in pregnancy. *Ann Intern Med* 2001;134:396-408
  44. ELKUS R, POPOVICH J: Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13:555-565
  45. WHEATLEY JR, WHITE D: The influence of sleep on pharyngeal reflexes. *Sleep* 1993; 16:587-589



46. STOOHS R, GUILLEMINAULT C: Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992;72:582-589
47. KOWALL J, CLARK G, NINO-MURCIA G, POWELL N: Precipitation of obstructive sleep apnea during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;74:453-455
48. YAKASKAS JR, MARSHALL B, SUFIAN B et al: Cystic fibrosis adult care: Consensus Conference Report. *Chest* 2004;125:1S-39S
49. CANNY GJ, COREY M, LIVINGSTONE RA et al: Pregnancy and cystic fibrosis. *Obstet Gynecol* 1991;77:850-853
50. EDENBOROUGH F: Pregnancy in women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:689-692
51. Cystic Fibrosis Foundation: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2002. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation 2003
52. FISHMAN A: Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale. In: Fishman AP EJ, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill 1998;1233-1296
53. WEISS BM, ZEMP L, SEIFERT B et al: Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systemic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1650-7
54. GLEICHER N, MIDWALL J, HOCHBERGER D et al: Eisenmenger's Syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;34:721-741
55. ROBINSON JN, BANERJEE R, LANDZBERG MJ et al: Inhaled nitric oxide therapy in pregnancy complicated by pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1045-6
56. EASTERLING TR, RALPH D, SCHMUKER BC et al: Pulmonary hypertension in pregnancy: treatment with pulmonary vasodilators. *Obstet Gynecol* 1999;93:494-498
57. SITBON O, BADESCH D, CHANNICK RN et al: Effects of dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: A 1-year follow up study. *Chest* 2003;124:247-254
58. ALSTON PK, KULLER J, MCMAHON MJ: Pregnancy in transplant recipients. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:289-295
59. ARMENTI VT, RADOMSKY J, MORITZ MJ et al: Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2004:103-114
60. KRUSZKA SJ, GHERMAN R: Successful pregnancy outcome in lung transplant recipient with tacrolimus immunosuppression. *J Reprod Med* 2002;47:60-62

