



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

Terapêutica medicamentosa da asma em gestantes e as  
consequências para o feto e para a criança pós nascimento: revisão  
sistemática da literatura

**Bárbara Menezes da Silva**

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2016

Da Silva, Bárbara Menezes

Terapêutica medicamentosa da asma em gestantes e as consequências para o feto e para a criança pós nascimento: revisão sistemática da literatura/ Bárbara Menezes da Silva. (Salvador, Bahia): B M, da Silva, 2016

7+28p.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Livia Fônsca da Silva Carvalho de Santana Azevedo

Palavras chaves: 1. Asma; 2. Medicamentos; 3. Gestantes; 4. Má formação; 5. Malformação. I. Azevedo, Livia Fônsca da Silva Carvalho de Santana. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Terapêutica medicamentosa da asma em gestantes e as consequências para o feto e para a criança pós nascimento.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

Terapêutica medicamentosa da asma em gestantes e as consequências para o feto e para a criança pós nascimento: revisão sistemática da literatura

**Bárbara Menezes da Silva**

Professor orientador: Livia FôNSECA da S. C. de A. Santana

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Outubro, 2016

**Monografia:** *Terapêutica medicamentosa da asma em gestantes e as consequências para o feto e para a criança pós nascimento: revisão sistemática da literatura*, de **Bárbara Menezes da Silva**.

Professor orientador: **Lívia Fônseca da S. C. de A. Santana**

### **COMISSÃO REVISORA**

- **Angelina Xavier Acosta**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Cláudia Bacelar Batista**, Professora do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:**  
Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

*Nunca saberemos o quão forte somos até que ser forte seja a única escolha.*

Autor Desconhecido

*Problemas não são obstáculos, mas oportunidades ímpares de superação e evolução.*

Maurício Rodrigues de Moraes

## **EQUIPE**

- Bárbara Menezes da Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: [barbaramenezesdasilva@gmail.com](mailto:barbaramenezesdasilva@gmail.com);
- Professor orientador: Livia Fônsaca de S. C. de A. Santana. Correio-e: [liviafonseca2004@terra.com](mailto:liviafonseca2004@terra.com).

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Professora Livia Fonseca, pela dedicação, atenção e efetiva orientação durante todo o processo de construção do trabalho e, especialmente, à sua compreensão pelas adversidades no encerramento do mesmo.

Agradeço também à José Edson Araújo Filho, acadêmico da Faculdade de Medicina da Bahia, pelo apoio incondicional durante a construção deste trabalho e pelo eterno incentivo ao meu desenvolvimento profissional.

Agradeço à minha irmã, Renata Menezes, por ser um alicerce sempre presente.

## SUMÁRIO

<b>I.</b>	<b>RESUMO</b>	<b>2</b>
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS DE PESQUISA</b>	<b>3</b>
	Objetivo Principal	3
	Objetivos Secundários	3
<b>III.</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA</b>	<b>4</b>
<b>IV.</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>11</b>
	Desenho de Estudo	11
	Informações da Pesquisa	11
	Critérios de Inclusão	11
	Critérios de Exclusão	11
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>12</b>
<b>VI.</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>22</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>24</b>
<b>VIII.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>25</b>
<b>IX.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>26</b>
<b>X.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>27</b>



## I. RESUMO

**Introdução:** A asma é uma doença crônica, inflamatória e alérgica. Seus sintomas são tosse, sibilos e falta de ar. Durante a gestação, a asma pode ter comportamento variável, com piora ou melhora do quadro, pois possui influência dos mediadores humorais liberados durante a gravidez. O tratamento medicamentoso que é preconizado na asma, inclusive na gestação, envolve corticosteroides inalatórios, antagonista beta<sub>2</sub> de curta e longa duração, entre outras estratégias. Os efeitos colaterais destes medicamentos envolvendo a formação do feto ainda não estão bem definidos. **Objetivo:** Revisar os artigos científicos publicados no período dos últimos 20 anos que avaliam os efeitos dos principais medicamentos utilizados para asma em gestantes e possíveis consequências deletérias para o feto. **Métodos:** Revisão Sistemática da Literatura, com artigos publicados nos últimos 20 anos obtidos nas bases de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), Scielo (<http://www.scielo.br/>), SciVerse Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)), Web of Knowledge ([www.webofknowledge.com](http://www.webofknowledge.com)) e Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) nos idiomas inglês, português e espanhol, utilizando-se os descritores “pregnancy”, “asthma”, “offspring” e “children”. **Resultados:** Foram incluídos 8 artigos para análise, os quais analisaram os efeitos dos corticoides orais, inalatórios, intranasais, endovenosos, dos beta-agonistas de longa duração e curta duração usados em mulheres durante a gestação e possível correlação com a ocorrência de má formação nos fetos e crianças pós nascimento. Os artigos abordam um total de 69637 gestantes que fizeram uso de medicamento para asma, das quais 8247 tiveram filhos com má formações ou alterações clínicas. Das gestantes estudadas nos artigos, 5515 utilizaram broncodilatador, dessas 680 tiveram filhos com má formação ou alterações clínicas. 5705 gestantes fizeram uso de corticóide inalatório, sendo que 825 tiveram filhos com má formações ou alterações clínicas. 8950 gestantes usaram corticóides oral, endovenoso ou intranasal e 1325 tiveram filhos com má formação ou alterações clínicas. Cento e oitenta e nove gestantes usaram broncodilatador de longa duração e 30 tiveram filhos com má formação ou alteração clínica. Das má formações encontradas, os sistemas orgânicos mais afetados foram o musculoesquelético e o cardiocirculatório. Os sistemas que apresentaram menor número de casos foram os sistema urinário e nervoso. **Discussão e Conclusão:** A pesquisa foi mais facilmente realizada em países com registro de saúde eletrônico e integrado, facilitando acesso a informações sobre a gestação e a criança após alguns anos. No Brasil, esse estudo se tornou difícil pela baixa qualidade do registro de assistência à saúde. A análise da ação dos medicamentos individualmente foi dificultada pela combinação de medicamentos na conduta terapêutica. Os artigos analisados podem ter sofrido vieses de outras condições de saúde hábitos de vida da gestante que levaram à má formação. Não foi possível concluir se a terapêutica medicamentosa habitualmente preconizada atualmente causa efeitos sobre o feto ou criança pós nascimento, pois metade dos artigos analisados concluíram que há relação e metade concluiu que não há relação.

**Palavras-Chaves:** 1. Asma; 2. Medicamentos; 3. Gestantes; 4. Má formação; 5. Malformação.

## II. OBJETIVOS DE PESQUISA

### **Objetivo Principal:**

Revisar os artigos científicos publicados em periódicos que abordem a terapêutica medicamentosa da asma em gestantes e as possíveis consequências para o feto e para a criança pós nascimento.

### **Objetivos Secundários:**

1. Identificar as melhores formas de tratamento para asma na gestação;
2. Identificar quais os principais eventos adversos do tratamento da asma relacionados à gestante e ao feto;
3. Avaliar as diferenças entre as terapêuticas utilizadas de acordo com os níveis de gravidade da asma na gestação e seus efeitos sobre o feto.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E JUSTIFICATIVA PARA PESQUISA

A asma é uma doença caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas, que envolve células e elementos celulares. Essa resposta inflamatória está relacionada a hiperresponsividade das vias aéreas que conduz a ocorrência de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, principalmente a noite ou no início da manhã. Estes episódios decorrem da obstrução do fluxo aéreo intrapulmonar generalizada e variável, reversível espontaneamente ou com tratamento. Pode afetar de 1 a 18% da população mundial<sup>1</sup>.

Os sintomas e a limitação de fluxo de ar na expiração podem variar com o tempo e em intensidade. Os episódios podem ser desencadeados por exercício, exposição a agentes alergênicos ou irritantes, mudança climática ou infecções virais das vias respiratórias. As crises, na maioria dos casos, estão associadas a hipersensibilidade a estímulos diretos e indiretos. Os sintomas podem desaparecer espontaneamente ou com uso de medicamento e o indivíduo pode permanecer sem sintomas por semanas ou meses. Entretanto, episódios de agudização da asma podem representar risco à vida do paciente e ser um fator de diminuição da qualidade de vida<sup>1</sup>.

A associação mais reconhecida é entre a asma e os antecedentes de atopia e níveis elevados de IgE, reforçando a afirmação anterior do elo entre a asma e fatores alérgicos. Isso se torna particularmente valorizado quando existe uma forte história pessoal ou familiar de alergia, o paciente foi sensibilizado a alérgenos específicos e tem anticorpos correspondentes IgE. A exposição ao alérgeno leva a formação de um complexo antígeno-anticorpo ligado principalmente ao mastócito, induzindo inflamação das vias aéreas e liberação de uma variedade de mediadores humorais incluindo histamina, leucotrienos e fator ativador de plaquetas. Mediadores humorais tem efeitos adversos, incluindo o estímulo de receptores irritantes, constrição de músculo liso brônquico, recrutamento de mais células inflamatórias e aumento da permeabilidade vascular<sup>2</sup>.

O diagnóstico da asma é feito de acordo com as características padrão de sintoma da doença, como sibilo, dispneia, tosse, aperto no peito e limitação do fluxo expiratório de ar. A sintomatologia do indivíduo deve ser observada e estudada antes do início do tratamento<sup>1</sup>. Diversos parâmetros utilizados para classificação dos níveis de controle da doença também podem ser observados para elegibilidade do tratamento medicamentoso, quais sejam: sintomas, necessidade de medicação de alívio, limitação de atividades físicas e intensidade da limitação do fluxo aéreo (Quadro I)<sup>5</sup>.

Quadro I - Níveis de Controle da Asma. Fonte: Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2011.

Parâmetro	Controlado	Parcialmente controlado (Pelo menos 1 em qualquer semana)	Não controlado
Sintomas diurnos	Nenhum ou mínimo	2 ou mais/semana	3 ou mais parâmetros presentes em qualquer semana
Despertares noturnos	Nenhum	pelo menos 1	
Necessidade de medica- mentos de resgate	Nenhuma	2 ou mais por semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente em qualquer momento	
PFE ou VEF <sub>1</sub>	Normal ou próximo do normal	< 80% predito ou do melhor individual, se conhecido	
Exacerbação	Nenhuma	1 ou mais por ano	1 em qualquer semana

Adaptado da revisão do GINA 2006

\*A ocorrência de uma exacerbação deve levar a uma revisão do tratamento de manutenção para assegurar que o mesmo é adequado.

Algumas outras informações da anamnese aumentam a possibilidade do diagnóstico de asma ser confirmado, como a piora dos sintomas a noite ou no início da manhã, variação dos sintomas de acordo com a duração e intensidade, sintomas desencadeados por infecção viral, exercício, exposição à alérgenos, mudanças climáticas, risadas, exposição a substâncias irritantes como fumaça de carro, de cigarro ou cheiros fortes. Algumas características afastam a possibilidade de o paciente ter asma, como aperto no peito sem outro sintoma respiratório, produção crônica de escarro, dispneia associada a tontura, delírio ou parestesia, precordialgia, dispneia induzida por exercício levanda a inspiração com produção de ruído<sup>1,2</sup>.

O exame físico do paciente com asma geralmente é normal, podendo ocorrer sibilo a ausculta respiratória, especialmente na expiração forçada. Pode ser realizado exame de espirometria para comprovação da limitação de fluxo de ar expiratório<sup>1</sup>.

A asma é provavelmente a forma mais comum de doença pulmonar encontrada durante a gestação e pode ter evolução bem variável. Isso pode afetar negativamente a qualidade de vida materna e resultados perinatais. O manejo otimizado da asma durante a gravidez é, portanto, importante para a mãe e o bebê. Os sintomas geralmente melhoram durante as últimas quatro semanas da gravidez, e o parto não costuma se associar com piora da asma. O curso da doença costuma ser semelhante em cada paciente nas sucessivas gestações. Os efeitos deletérios da asma não controlada para o binômio mãe-feto são pré-eclâmpsia, necessidade de partos cesarianos, prematuridade, baixo peso ao nascer, malformações e aumento da mortalidade perinatal.<sup>5</sup> A explicação mais aceita para a variação evolutiva da asma na gestação é pela atuação dos mediadores humorais liberados nesse estado. Um aumento do cortisol circulante, uma diminuição na histamina plasmática e uma diminuição no tono broncomotor e na resistência das vias aéreas pela progesterona podem contribuir para a melhoria na frequência e intensidade das crises de asma durante a gestação. Inversamente, um aumento de progesterona e mineralocorticoides, uma maior propensão a viroses

respiratórias ou sinusites bacterianas, níveis aumentados de prostaglandinas, refluxo gastroesofágico e hiperventilação podem causar aumento das crises de asma ou exacerbação dos sintomas<sup>3</sup>. As mudanças fisiológicas nos parâmetros ventilatórios na gravidez podem contribuir também para as alterações no comportamento da doença nesta fase (Quadro II).

**Quadro II – Mudanças fisiológicas na gravidez**

Fonte: Mendes, R. *et al.* Asma na gestação: efeitos na vitalidade fetal, complicações maternas e perinatais. Rev. Assoc. Med. Bras. 2013.

pH	leve alcalose
PaO <sub>2</sub>	aumentada
PaCO <sub>2</sub>	reduzida
Ventilação Minuto	aumentada
Capacidade Pulmonar Total	reduzida
Capacidade Residual Funcional	reduzida
Volume Corrente	aumentado
DLCO supino	reduzida
PFE	inalterado
VEF <sub>1</sub>	inalterado

Na literatura são descritas diferentes taxas de prevalência de asma na gravidez. Em países como o Canadá, a asma afeta apenas 0,43% das mulheres grávidas, enquanto que em países como os Estados Unidos esta taxa pode chegar a 8,4%. No Brasil, apesar de não haver muitos estudos sobre o assunto, estima-se que a prevalência de asma na população gestante se aproxime mais dos padrões americanos, variando de 5% a 8%<sup>4</sup>.

A asma durante a gestação não é reconhecida como responsável pelo aumento significativo de incidência de prematuridade e aborto espontâneo. Há, no entanto, registro de aumento de incidência de mortalidade perinatal (de 22 semanas de gestação até sete dias de nascido), trabalho de parto complicado, baixo peso ao nascer nas gestantes asmáticas<sup>2,3</sup>. Algumas hipóteses para essas complicações são hipóxia secundária a asma materna, etiologia comum para hiperatividade dos músculos uterinos e brônquios, mediadores químicos imunológicos liberados durante uma crise de asma e efeitos de medicamentos utilizados durante as crises<sup>4</sup>.

O tratamento da asma visa melhorar a qualidade de vida do portador da doença, objetivando controlar os sintomas, reduzir os riscos, minimizar a exacerbação, reduzir as lesões das vias respiratórias e evitar possíveis efeitos colaterais de medicações. O tratamento envolve a parte farmacológica, o não farmacológico e ação sobre fatores de risco modificáveis<sup>1</sup>.

A comunicação com o paciente é uma etapa fundamental no processo de adesão terapêutica. Deve-se ter atenção ao explicar todas as etapas do tratamento, ser afetivo, comunicativo, usar linguagem acessível, empoderar o paciente e deixar claro a importância de seguir o tratamento da asma, especialmente na gestação. O médico ou outro membro da equipe de saúde deve estar atento a esta etapa, que é o sustentáculo da continuidade do processo terapêutico da asma e a construção de uma boa relação com o paciente que irá garantir um melhor resultado da terapêutica escolhida<sup>1,4</sup>.

O tratamento da asma envolve a avaliação, o ajuste do tratamento e reavaliação da resposta. A avaliação envolve o diagnóstico, nível de gravidade (Quadro III) e controle (vide Quadro I), a análise dos fatores de risco e função pulmonar, a técnica de uso dos medicamentos, adesão ao tratamento e preferência do paciente. Os ajustes do tratamento envolvem a medicação e sua dosagem, as estratégias não farmacológicas e tratar os fatores de risco modificáveis. Se houver necessidade de reavaliação do tratamento, serão revistos os sintomas, as exacerbações da asma, os efeitos secundários, a satisfação do paciente e a função pulmonar<sup>1</sup>.

### Quadro III – Classificação da Gravidade da Asma.

Fonte: IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2006.

	Intermitente*	Persistente		
		leve	moderada	grave
Sintomas	Raros	Semanais	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	Raros	Mensais	Semanais	Quase diários
Necessidade de beta-2 para alívio	Rara	Eventual	Diária	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Raras	Afeta atividades e o sono	Afeta atividades e o sono	Freqüentes
VEF <sub>1</sub> ou PFE	≥ 80% predito	≥ 80% predito	60-80% predito	≤ 60% predito
Varição VEF <sub>1</sub> ou PFE	< 20%	< 20-30%	> 30%	> 30%

Classificar o paciente sempre pela manifestação de maior gravidade.

\*Pacientes com asma intermitente, mas com exacerbações graves, devem ser classificados como tendo asma persistente moderada.

VEF<sub>1</sub>: volume expiratório forçado no primeiro segundo; PFE: pico de fluxo expiratório.

No tratamento medicamentoso normalmente são utilizados uma medicação de controle e uma medicação de alívio. A medicação de controle envolve um anti inflamatório, habitualmente corticosteroide inalatória (CEI), podendo ser associado a um agonista beta<sub>2</sub> de ação prolongada (ABAP), de acordo com o controle e gravidade da asma. As medicações de alívio preconizadas são os agonistas beta<sub>2</sub> de curta duração<sup>1</sup> (QuadroIV).

Quadro IV - Tratamento da Asma.  
 Fonte: Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2011.

**ETAPAS DO TRATAMENTO<sup>†</sup>**

ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5
<b>EDUCAÇÃO E CONTROLE AMBIENTAL</b>				
<b>BD de ação rápida por demanda</b>	<b>BD de ação rápida por demanda</b>			
<b>Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5</b>	<b>Selecione uma das opções abaixo</b>	<b>Selecione uma das opções abaixo</b>	<b>Selecione uma das opções abaixo</b>	<b>Adicionar um ou mais em relação à etapa 4</b>
	<i>Dose baixa de CI</i>	<i>Dose baixa de CI + LABA</i>	<i>Dose moderada ou alta de CI + LABA</i>	<b>Corticóide oral na dose mais baixa possível</b>
	Antileucotrienos	Dose média ou alta de CI	Dose moderada ou alta de CI + LABA + Antileucotrienos	Tratamento com anti-IgE
		Dose baixa de CI + teofilina de liberação lenta	Dose moderada ou alta de CI + LABA + teofilina de liberação lenta	

BD – broncodilatador, CI = corticóide inalatório, LABA – broncodilatador de ação prolongada.  
 As opções preferencias para as etapas 2, 3 e 4 estão evidenciadas em negrito e itálico.

Com relação aos principais medicamentos utilizados para a asma na gestação e a segurança para o feto sabe-se que existe boa segurança do uso de broncodilatadores de curta ação como o salbutamol, por via inalatória, durante a gestação; porém, existem poucas pesquisas avaliando a utilização de brondilatadores de longa ação como salmeterol e formoterol, cujas atuações são mais prolongadas. A ação farmacológica e a toxicidade desses dois medicamentos são similares aos de curta duração, podendo, portanto, ser prescritos durante a gravidez. As dosagens são semelhantes às usadas para mulheres que não estão grávidas. A administração oral ou parenteral de beta2 agonistas não é recomendada, porque faltam informações sobre os possíveis riscos do seu uso durante o primeiro trimestre da gestação e, também, devido ao potencial efeito inibidor do parto. Tremores e taquicardia são mais freqüentes e intensos quando se utilizam essas vias de administração.

Com relação aos corticosteróides inalatórios, que constituem a medicação recomendada para o tratamento da asma persistente em grávidas, evidências científicas demonstram que seu uso reduz o risco de exacerbações em asmáticas e melhora os valores obtidos na prova de função pulmonar. Dados obtidos em diversas pesquisas, quando esta medicação foi usada, não registraram aumento de casos de malformações congênitas ou outros problemas ocorridos durante o parto. A budesonida é o corticoide inalatório que deve ser dado preferência para a gestação por apresentar mais dados referentes a sua segurança e eficácia. A beclometasona apresenta também baixo risco fetal, embora seja menos estudada e, dado ser o único corticoide inalatório disponibilizado na maioria das

instituições públicas de saúde do Sistema Único de Saúde (postos e “Fármacia Popular”), pode ser usada caso a budesonida não esteja disponível<sup>5</sup>. Entretanto, outros corticosteróides inalatórios poderão ser mantidos caso a paciente já esteja em uso antes da gestação, mas carecem de maiores estudos, bem como outras classes de medicamentos utilizados para o controle da doença<sup>6,7</sup>.

Entretanto, não é possível separar os riscos dos efeitos dos medicamentos para a asma dos efeitos da doença mal controlada, com episódios mais frequentes de exacerbações. Pacientes com asma mal controlada devem ter avaliações mensais, com verificações do crescimento fetal e de sinais de pré-eclâmpsia através de consultas obstétricas regulares e consultas respiratórias frequentes. Sempre que possível, deve-se respeitar os graus de risco dos medicamentos, de acordo com o *Food and Drugs Administration*<sup>5</sup> (Quadro V). A monitorização materno-fetal intensiva e frequente é essencial e, devido às características peculiares da fisiologia da gravidez, a SpO<sub>2</sub> materna deve ser mantida acima de 95% para que não haja hipoxemia fetal. O salbutamol deve ser o beta-agonista de curta ação preferido. Algumas substâncias que são usadas para indicações em pacientes gestantes com asma devem ser evitadas pela possibilidade de broncoespasmo, como prostaglandina F<sub>2</sub>-alfa, ergonovina e agentes anti-inflamatórios.<sup>5</sup>

Quadro V – Medicamentos usados no tratamento da asma e risco de teratogênese de acordo com a classificação da *Food and Drugs Administration*.

Fonte: Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2012.

**Quadro 10** – Medicamentos usados no tratamento da asma e risco de teratogênese de acordo com a classificação da *Food and Drugs Administration*.

Categoria	Interpretação	Drogas
A	Estudos controlados mostram risco ausente	
B	Nenhuma evidência de risco em humanos, mas trabalhos mostrando risco em animais de experimentação	Terbutalina, brometo de ipratrópio, budesonida e montelucaste
C	Risco não pode ser excluído. O benefício materno deve ser pesado com o possível risco para o feto	Epinefrina, salbutamol, salmeterol, formoterol, teofilina, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, dipropionato de fluticasona e mometasona
D	Evidência de risco para o feto	
X	Contraindicado na gravidez	
	Sem classificação	Prednisona

J Bras Pneumol. 2012;38(supl.1):S1-S46

Estudos recentes apontam que o uso de beta-agonista de curta ou longa duração no primeiro trimestre da gestação pode levar a alguns tipos específicos de má formações, como fenda palatina e gastroquises. Já o uso dos corticosteroides se mostraram seguros nas diversas fases da gestação. Diante disso, o indicado é que se faça o uso profilático de corticosteroides inalatórios nas gestantes com maiores riscos de crises asmáticas para evitar o uso de beta-agonista. Deve-se ressaltar, entretanto, que esses estudos são recentes e merecem maior atenção e continuidade para conhecer melhor a ação dos medicamentos para a asma durante a gestação<sup>16</sup>.



Diante do exposto, faz-se necessário entender como o manejo medicamentoso da asma que pode ter curso variável na gestante, pode atingir a criança que está sendo gerada. Uma revisão da literatura sobre este tema pode esclarecer melhor o que se conhece sobre os medicamentos utilizados para gestantes asmáticas como eles interferem na gestação, mais especificamente na criança, as melhores formas de uso nesse período e quais os pontos ainda devem ser esclarecidos para o desenvolvimento de melhorias para esse tratamento.

## IV. MATERIAIS E MÉTODOS

### Desenho de Estudo:

Revisão sistemática da literatura

### Informações da pesquisa:

Foram pesquisados artigos nas bases de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), Scielo (<http://www.scielo.br/>), SciVerse Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)), Web of Knowledge ([www.webofknowledge.com](http://www.webofknowledge.com)) e Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) nos idiomas inglês, português e espanhol, que abordassem a terapêutica medicamentosa de asma em gestantes. Foram utilizados para a pesquisa em todas as bases de dados os descritores “pregnancy”, “asthma”, “offspring” e “children” especificamente no título e resumo dos artigos. No PubMed, os descritores foram utilizados da seguinte maneira: (pregnancy[Title/Abstract]) AND asthma[Title/Abstract]) AND children[Title/Abstract] e (pregnancy[Title/Abstract]) AND asthma[Title/Abstract]) AND offspring[Title/Abstract].

Após obtidos os artigos resultantes, houve leitura dos resumos disponíveis para triagem inicial e eliminação de artigos que eram idênticos ou que não estivessem dentro dos critérios de inclusão.

Depois dessa etapa, procedeu-se a seleção e leitura dos artigos na íntegra para avaliar a elegibilidade dos que fossem relevantes para o tema estudado.

Por fim, foram escolhidos os artigos finais para análises e conclusões.

### Critérios de Inclusão:

Artigos publicados de 1995 até 2015, em idiomas inglês, português e espanhol, que abordem os efeitos da terapia medicamentosa para controle da asma durante a gestação nos fetos ou recém-natos. Só foram incluídos artigos disponíveis gratuitamente.

### Critérios de Exclusão:

Foram desconsiderados editoriais, capítulos de livros, revisões não sistemáticas, estudos em idiomas diferentes do português, inglês ou espanhol, estudos realizados em animais e artigos com conteúdo considerado irrelevante para o estudo ou que tenham sido publicados fora do período estipulado.

Também foram excluídos os artigos que avaliaram os efeitos da terapia da asma em gestantes que, além de asma, apresentassem outras patologias.

## V. RESULTADOS

De acordo com a metodologia de busca descrita, foram encontrados 456 artigos, sendo selecionados inicialmente 57 artigos, que terão seu método de inclusão ou exclusão descritos a seguir.

Na base de dados PubMed, segundo o método de busca descrita, foram encontrados 189 artigos. Os títulos e resumos desses artigos foram analisados de acordo com a relevância das informações para este trabalho e critérios de inclusão e exclusão. Foram, então, selecionados 36 artigos. Após a leitura completa, 32 artigos foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão estabelecidos para este trabalho e 4 artigos foram selecionados para serem incluídos.

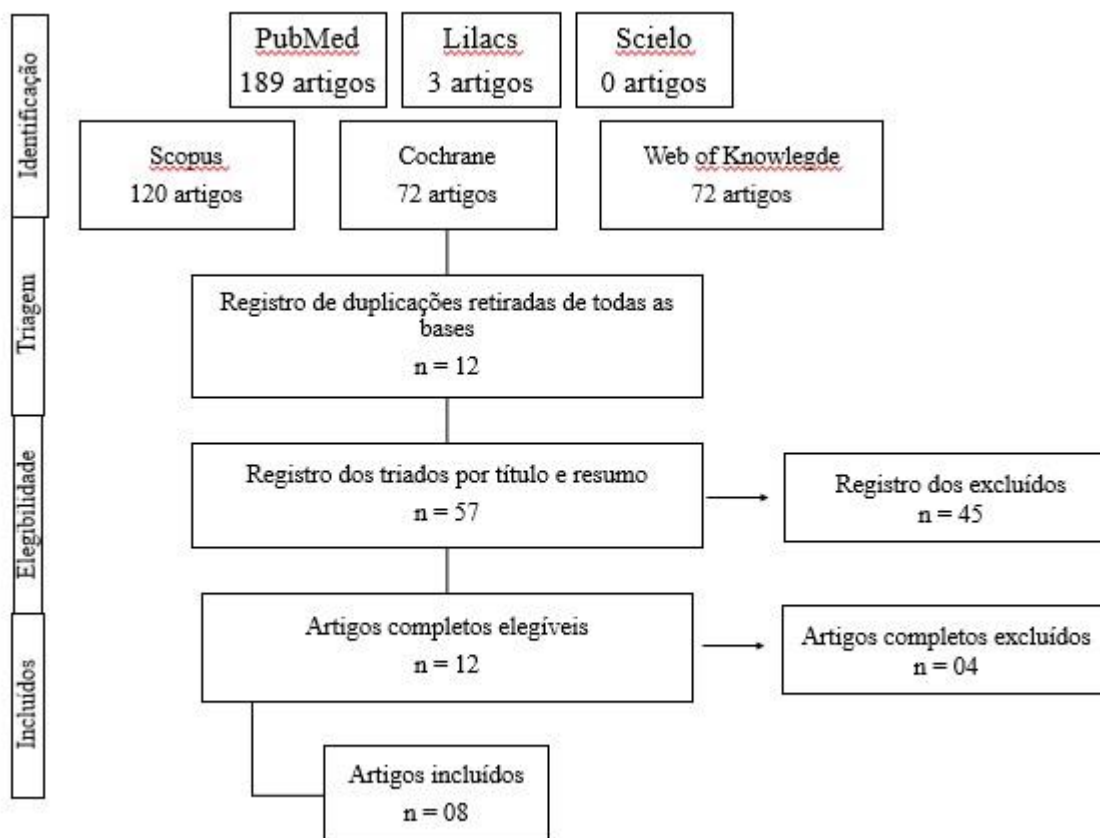
Na base de dados Lilacs foram encontrados, de acordo com os critérios de busca, 3 artigos. Os títulos e resumo desses artigos foram lidos e, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 2 artigos foram selecionados. Após leitura completa, 1 artigo foi selecionado para ser incluído do trabalho. O outro foi excluído por não abordar os efeitos do medicamento para a asma usado pela gestante no feto e/ou crianças após o nascimento.

Na base de dados Scielo não foram encontrados resultados com os critérios de busca utilizados neste trabalho.

Ao buscar no Scopus, utilizando os critérios de busca deste trabalho, foram encontrados 120 artigos. Após análise do título e resumo e considerando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 13 artigos. Desses, 10 eram repetidos dos artigos encontrados nas buscas do PubMed. Foram lidos na íntegra e incluídos no trabalho 3 artigos.

Ao final do processo, foram selecionados 8 artigos (Tabela 1). Esses artigos foram lidos na íntegra mais uma vez para conferência e confirmação de critérios de inclusão e exclusão e compatibilidade com os objetivos deste trabalho.

Mais duas bases de dados foram analisadas, Web of Knowledge e Cochrane. Segundo os critérios de busca estabelecidos, no Cochrane foram encontrados 72 artigos e, pelo título e resumo, foi selecionado 1 artigo para a leitura integral, sendo excluído de acordo com os critérios de exclusão. Na base Web of Knowledge, foram encontrados 72 artigos e, ao analisar título e resumo, foram selecionados 4 artigos. Desses, 2 eram artigos repetidos aos encontrados na busca realizada no PubMed. Ao final, 2 artigos foram lidos na íntegra e excluídos de acordo com os critérios de exclusão.



**Figura I: Fluxograma de seleção dos artigos**

A Tabela 1 mostra a lista de artigos selecionados para a análise.

Os artigos analisados investigaram a ocorrência de alterações clínicas ou má formações no feto ou em crianças nascidas de mães que fizeram uso de medicamentos para tratamento da asma durante a gestação.

Na Tabela 2, estão listadas o número total de gestantes analisadas nos artigos onde é discriminado o número de pacientes em uso de medicamento para asma (total de pacientes) e quantos filhos nascidos dessas mães tinham algum tipo de má formação ou alteração clínica (casos). Na coluna “Total de Pacientes”, foram somados os números totais de pacientes gestantes em uso de medicamentos para asma de cada artigo analisado. A coluna intitulada como “Casos” visa mostrar, das gestantes incluídas nos estudos, quantas tiveram crianças nascidas com má formações ou alterações clínicas.

Foram comparados o uso dos medicamentos mais recomendados de acordo com os estudos mais recentes em asma e quantas gestantes fizeram uso destas drogas. A partir dos artigos escolhidos, se fez a análise de quantos casos de malformações ou alterações clínicas foram encontradas nos filhos destas gestantes. Foram analisados os broncodilatadores (de curta duração) (Tabela 3), os corticóides inalatórios (Tabela 4), os corticóides orais/endovenosos/intra-nasais (Tabela 5) e os broncodilatadores de longa duração (LABA) (Tabela 6). Não foram encontrados artigos que

avaliassem os efeitos sobre o feto e crianças pós nascimentos de outros medicamentos utilizados para tratamento de gestantes asmáticas.

Tabela 1 - Lista de artigos selecionados para o trabalho.

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	ANO	TIPO DE ESTUDO
Aguiar MM, da Silva HJ, Rizzo JÂ, Leite DF, Silva Lima ME, Sarinho ES. <sup>15</sup>	Inhaled beclomethasone in pregnant asthmatic women--a systematic review.	Alergolgia et Immunopathologia	2013	Revisão Sistemática
Bjørn, A.- M.B., Ehrenstein, V.,Hundborg, H.H., Nohr, E.A, Sørensen, H.T.,Nørgaard, M. <sup>10</sup>	Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring	American Journal of Therapeutics	2014	Estudo transversal
Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinlschmidt G. <sup>14</sup>	Inhaled glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases: a national cohort study.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2012	Coorte
Lin S, Herdt-Losavio M, Gensburg L, Marshall E, Druschel C. <sup>11</sup>	Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects.	Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology	2009	Caso-controle
Martel, M.-J., Beauchesne, M.-F.,Malo, J.-L., Rey, E., Perreault, S., Forget, A., Blais, L. <sup>13</sup>	Maternal Asthma, its Control and Severity in Pregnancy, and the Incidence of Atopic Dermatitis and Allergic Rhinitis in the Offspring	The Journal of Pediatrics	2009	Coorte
Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, Gibson JE, Hubbard RB. <sup>8</sup>	Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study.	Thorax	2008	Caso-controle

Källén B, Otterblad Olausson P. <sup>12</sup>	Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants.	European Journal of Clinical Pharmacology	2007	Coorte
Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. <sup>9</sup>	Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma.	Thorax	2007	Coorte

O estudo de Tata *et al.*<sup>8</sup> e Blais *et al.*<sup>9</sup> ressaltam que houveram múltiplas gestações. Em Tata *et al.*<sup>8</sup>, foram 1,5% de gestações múltiplas. Já em Blais *et al.*<sup>9</sup>, foram 1,3%. Com isso, observa-se que cada gestante analisada pode dar origem a mais de uma criança com má formação ou alteração clínica, dando origem a mais de um caso. Källén *et al.*<sup>12</sup>, em seu trabalho, descreve que os medicamentos para a asma estudados são os broncodilatadores e corticóides inalatórios, porém não faz uma discriminação de quantas gestantes fizeram uso de cada medicamento, não entrando nas tabelas de medicamentos desta revisão.

**TABELA 2 - Perfil do total de pacientes**

Autor, Ano	Total de Pacientes	Casos
Tata et al., 2008	35177	5124
Bjorn et al., 2014	1449	64
Blais et al., 2007	4561	418
Lin et al., 2009	75	32
Källén et al., 2007	18918	981
Martel et al., 2009	8226	1238
Tegethoff et al., 2012	1231	390
<b>Total</b>	<b>69637</b>	<b>8247</b>

Os trabalhos analisados detalhavam que, no total de 5515 gestantes que utilizaram broncodilatador durante a gestação, foram observados o nascimento de 680 crianças com má formação ou alterações clínicas, representando 12,33% do número total de gestantes analisadas. Em

o uso de broncodilatador, Tata *et al.*<sup>8</sup> analisou 2460 gestantes e observou que nasceram 375 crianças com má formação ou alterações clínicas, representando 15,24% do número total de gestantes analisadas. Blais *et al.*<sup>9</sup> estudou 2981 pacientes gestantes com asma em uso do mesmo medicamento e encontrou 272 crianças nascidas com alterações clínicas ou má formação, representando 9,12% do total de mulheres estudadas durante a gestação. Bjorn *et al.*<sup>10</sup> não estudou o uso de broncodilatador em seu trabalho. Lin *et al.*<sup>11</sup> analisou 74 gestantes em uso de broncodilatador e encontrou 33 crianças com má formação ou alteração clínica, representando 44,59% das mães estudadas (Tabela 3).

**TABELA 3 - Uso de Broncodilatador**

<b>Autor, Ano</b>	<b>Total de Gestantes</b>	<b>Casos com Má formação ou Alterações clínicas</b>
Tata et al., 2008	2460	375
Bjorn et al., 2014	0	0
Blais et al., 2007	2981	272
Lin et al., 2009	74	33
<b>Total</b>	<b>5515</b>	<b>680</b>

Os artigos analisados neste trabalho mostram detalhado numericamente um total de 5705 mulheres que utilizaram corticóide inalatório durante a gestação. Desse número, foram descritos o nascimento de 825 crianças com má formação ou alterações clínicas, representando 14,46% do número total de gestantes analisadas. Sobre o uso de corticoide inalatório, Tata *et al.*<sup>8</sup> analisou 1429 gestantes e descreveu o nascimento de 220 crianças com má formação ou alterações clínicas, representando 15,39% do número total de gestantes. Já Blais *et al.*<sup>9</sup> acompanhou 1821 gestantes com asma em uso do mesmo medicamento e encontrou 160 crianças nascidas com alterações ou má formação, representando 8,78% do total de mulheres estudadas. Bjorn *et al.*<sup>10</sup> analisou 1223 gestantes e descreveu 54 crianças nascidas com má formação ou alterações clínicas, representando 4,41% do total de gestantes. Lin *et al.*<sup>11</sup> descreveu 1 gestante em uso de corticoide inalatório, que deu origem a 1 criança com má formação ou alteração clínica, representando 100% das gestantes analisadas. Já o artigo de Tegethoff *et al.*<sup>14</sup> analisa 1231 de gestantes com asma em uso de corticoide inalatório, tendo o estudo encontrado 390 casos de má formação, representando 31% das gestantes analisadas (Tabela 4).

**TABELA 4 - Uso de Corticóide inalatório**

<b>Autor, Ano</b>	<b>Total de Gestantes</b>	<b>Casos com má formação ou Alterações clínicas</b>
Tata et al., 2008	1429	220
Bjorn et al., 2014	1223	54
Blais et al., 2007	1821	160
Lin et al., 2009	1	1
Tegethoff et al., 2012	1231	390
<b>Total</b>	<b>5705</b>	<b>825</b>

Da população estudada nos artigos estudados, 8950 mulheres utilizaram corticóide oral, endovenoso ou intra-nasal durante a gestação. Destas, foram registradas 1325 crianças com má formação ou alterações clínicas, representando 14,80% do número total de gestantes. Tata *et al.*<sup>8</sup> descreveu 262 gestantes em uso desse medicamento e observou 46 crianças nascidas com má formação ou alterações clínicas, representando 17,55% do número de gestantes. Já Blais *et al.*<sup>9</sup> acompanhou 218 gestantes em uso dessa substância e encontrou 24 crianças nascidas com alterações ou má formação, representando 11% do total de mulheres do estudo. Bjorn *et al.*<sup>10</sup> analisou 226 gestantes em uso de corticoide oral ou endovenoso e descreveu 10 crianças com má formação ou alterações clínicas, representando 4,42% do total de gestantes. Lin *et al.*<sup>11</sup> descreveu 18 gestantes e descreveu 7 crianças com má formação ou alteração clínica, representando 38,88% das gestantes analisadas. O trabalho de Martel *et al.*<sup>13</sup> analisou 8226 gestantes que utilizaram medicamento para asma e mostrou que 1238 crianças nasceram com alterações clínicas, representando 15,04% do número de gestantes analisadas (Tabela 5).

**TABELA 5 - Uso de Corticóide oral/endovenoso/intranasal**

<b>Autor, Ano</b>	<b>Total de Gestantes</b>	<b>Casos com Má formação ou Alterações clínicas</b>
Tata et al., 2008	262	46
Bjorn et al., 2014	226	10
Blais et al., 2007	218	24
Lin et al., 2009	18	7
Martel et al., 2009	8226	1238
<b>Total</b>	<b>8950</b>	<b>1325</b>

Alguns artigos estudados analisaram as gestantes em uso de broncodilatador de longa duração (LABA). Do total de 189 gestantes que fizeram uso desse tipo de droga, 30 crianças foram descritas nascidas com má formações ou alterações clínicas, representando 15,87% do total de gestantes



estudadas. Tata *et al.*<sup>8</sup> estudou 156 gestantes em uso de LABA e observou 25 crianças nascidas com má formação ou alterações clínicas, representando 16,02% do número de gestantes. Já Blais *et al.*<sup>9</sup> acompanhou 33 gestantes em uso dessa substância e encontrou 5 crianças com alterações ou má formação, representando 15.15% do total de mulheres do estudo. Bjorn *et al.*<sup>10</sup> e Lin *et al.*<sup>11</sup> não utilizaram broncodilatador de longa duração em seus estudos (Tabela 6).

**TABELA 6 - Uso de Broncodilatador de Longa Duração (LABA)**

<b>Autor, Ano</b>	<b>Total de Gestantes</b>	<b>Casos com Má formação ou Alterações clínicas</b>
Tata et al., 2008	156	25
Bjorn et al., 2014	0	0
Blais et al., 2007	33	5
Lin et al., 2009	0	0
<b>Total</b>	<b>189</b>	<b>30</b>

Os autores estudados relacionam quais os sistemas orgânicos mais acometidos por má formações nas crianças e neonatos nascidos de mães que fizeram uso de medicamento para a asma na gestação (Tabela 7). Cada coluna traz o numero de má formações encontrado pelo artigo. Bjorn *et al.*<sup>10</sup> direcionou seu estudo para análise de ocorrência de fissura labial e fissura palatina, enquanto Lin *et al.*<sup>11</sup> direcionou os estudos para a ocorrência de defeitos congênitos do coração, categorizado no sistema cárdio circulatório. O trabalho de Martel *et al.*<sup>13</sup> faz a análise somente de ocorrência de dermatite atópica e rinite alérgica nas crianças que nasceram de mulheres que usaram medicamento contra asma durante a gestação, não analisando alterações clínicas em nenhum outro sistema. O estudo traz a ocorrência de 822 casos de dermatite atópica e 416 de rinite alérgica em crianças encontradas em um grupo de 8.226 gestantes estudadas em uso de medicamento para asma.

Os trabalhos analisados estudaram má formações ou alterações clínicas em diferentes sistemas orgânicos, os que tiveram maior número de casos foram cárdio circulatório e musculoesquelético. Já os sistemas orgânicos que apresentaram menor número de casos foram os sistemas urinário e nervoso. A fissura labial e/fissura palatina é uma alteração que se destaca, por isso foi incluída na tabela de má formação por sistemas, mas pertence a categoria sistemática tabelada como “olhos, ouvidos, face e pescoço”, não sendo considerada como sistema como menor número de alterações. As células da Tabela 7 que constam o número zero não foram encontradas má formações ou alterações clínicas nesses sistemas ou o artigo não analisou o sistema descrito em questão.

TABELA 7 - Número de má formações descritas, por sistema orgânico

Sistema/Autor	Sistema nervoso	Olhos, ouvidos, face e pescoço	Sistema cardíaco circulatório	Sistema respiratório	Fissura labial e/ou fissura palatina	Sistema digestório	Órgãos genitais	Sistema músculo esquelético	Sistema urinário	Anomalias cromossomais
<b>Tata et al., 2008</b>	237	293	1256	46	255	166	913	1431	313	260
<b>Bjorn et al., 2014</b>	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
<b>Blais et al., 2007</b>	60	73	338	23	62	82	77	173	58	8
<b>Lin et al., 2009</b>	0	0	32	0	0	0	0	0	0	0
<b>Källén et al., 2007</b>	138	0	358	5	44	41	0	0	0	0
<b>Tegethoff et al., 2012</b>	116	468	26	1075	0	302	0	199	156	0
<b>Total</b>	551	834	2010	1149	363	591	990	1803	527	268

O estudo de Aguiar *et al.*<sup>15</sup> analisou a literatura publicada de 1983 a 2012 que estudavam o uso de corticóide inalatório em gestantes. Os artigos analisados neste estudo eram originados dos Estados Unidos, Canadá, Finlândia e Dinamarca. Destaca-se que nenhum estudo analisado nesse artigo vem de países da América Central, América do Sul, África ou Ásia. Aguiar *et al.*<sup>15</sup> analisam a discussão dos nove artigos selecionados para seu estudo e concluem que não há evidência de que o corticóide inalatório seja de menor segurança para as gestantes, para o feto ou para a criança pós nascimento que outros medicamentos indicados para tratamento da asma durante a gravidez.

Em todos os artigos analisados que envolvem estudo estatístico, foram considerados estatisticamente significantes valores bicaudais com  $p < 0,05$ . Exclusivamente, no artigo de Tata *et al.*<sup>8</sup>, 2009, atribui – se valor de  $p < 0,01$ .

Segundo o estudo realizado por Bjorn *et al.*<sup>10</sup>, a comparação entre a ocorrência de má formação ou alterações clínicas em crianças nascidas de mulheres que fizeram uso de corticóide oral ou inalatório para asma durante a gestação e as crianças nascidas de mulheres que não fizeram o uso mostrou prevalências iguais entre os dois grupos (4,3% de crianças nascidas com má formação).

No estudo de Tata *et al.*<sup>8</sup>, os autores chegam a conclusão que não há aumento do risco da ocorrência de má formação ou alterações clínicas no feto e na criança pós nascimento de gestantes expostas a broncodilatador, corticoides, broncodilatador de longa duração, pois a ocorrência dessas má formações não foi estatisticamente significativa quando correlacionadas com crianças nascidas de gestantes que não fizeram uso dessas medicações.

Já Lin *et al.*<sup>11</sup> afirmam que, segundo seus estudos e com análise estatisticamente relevante, o uso de corticóide e broncodilatador de curta duração por gestantes com asma aumentam a probabilidade de ocorrência de má formação congênita no coração.

O artigo de Blais *et al.*<sup>9</sup> concluem que o uso de corticoide inalatório durante a gestação não aumenta o risco de má formação para o feto. Essa conclusão é feita comparando grupos de gestantes que fizeram uso do medicamento durante a gestação e outro grupo de gestantes que não fez uso da medicação.

Tegethoff *et al.*<sup>14</sup> estudam apenas o uso de corticoide inalatório para a asma durante a gestação e seu estudo demonstra que só é possível estabelecer correlação estatisticamente significativa entre o uso desse medicamento e a ocorrência de alterações clínicas metabólicas, endócrinas e nutricionais. Com relação aos outros sistemas, não foi possível estabelecer qualquer tipo de relação nos métodos estatísticos usados no artigo.

Em Martel *et al.*<sup>13</sup> é demonstrado estatisticamente que existe um risco aumentado de dermatite atópica nas crianças nascidas de pacientes que fizeram tratamento de asma na gravidez. O

mesmo não pode ser afirmado a respeito da rinite alérgica em virtude dos resultados não terem obtido significância estatística suficiente.

No estudo de Källén *et al.*<sup>12</sup> é demonstrado que existe correlação entre uso de medicamento para asma durante a gestação e a presença de má formações nas crianças nascidas, comprovado por métodos estatísticos.

<b>TABELA 8 - Conclusão dos resultados por artigo</b>	
<b>Autor/Conclusão</b>	<b>Conclusão</b>
Bjorn et al., 2014	Não há aumento da ocorrência de má formação ou alterações clínicas.
Tata et al., 2008	Não há aumento da ocorrência de má formação ou alterações clínicas.
Blais et al., 2007	Não há aumento da ocorrência de má formação ou alteração clínica.
Aguiar et al., 2013	Não há aumento da ocorrência de má formação ou alterações clínicas.
Lin et al., 2009	Há aumento do risco de má formação ou alteração clínica.
Tegethoff et al., 2012	Há aumento do risco de má formação ou alteração clínica.
Martel et al., 2009	Há aumento do risco de má formação ou alteração clínica.
Källén et al., 2007	Há aumento do risco de má formação ou alteração clínica.

Portanto, do total de 8 artigos selecionados para este estudo, 4 concluíram que não há risco de ocorrência de má formação ou alterações clínicas em crianças nascidas de mulheres que fizeram uso de medicamentos para a asma durante a gestação e 4 artigos concluíram que há algum risco de má formação ou alterações clínicas nessas crianças (Tabela 8).

## VI. DISCUSSÃO

Os estudos sobre a gestante e as consequências para o feto e para a criança utilizados nesse trabalho foram realizados em países desenvolvidos, com registro eletrônico de toda a assistência de saúde do paciente. Essencial para tomada de decisão clínica e gerencial, para o apoio à pesquisa e formação profissional, atualmente o registro da assistência ao paciente é considerado critério de avaliação da qualidade da prestação de serviço de saúde, isto é, a qualidade dos registros efetuados é reflexo da qualidade da assistência prestada, sendo ponto chave para informar acerca do processo de trabalho<sup>17</sup>.

Esses registros permitiram que os pesquisadores investigassem as mulheres diagnosticadas com asma, suas crises durante o período gestacional, os medicamentos que foram prescritos e o tempo de uso, as intercorrências durante a gestação e acompanhar ainda as condições de saúde dos filhos dessas mulheres. Em países menos desenvolvidos, como o Brasil, o registro de saúde não é eletronicamente unificado e considerado de baixa qualidade, com informações incompletas<sup>17</sup>, e não há acesso a todas essas informações sobre cada paciente, dificultando a realização de pesquisas a longo prazo sobre os efeitos do medicamento no feto e na criança em desenvolvimento.

Em virtude dos métodos usados pelos artigos avaliados pelo presente estudo, não foi possível estabelecer uma relação individualizada entre o risco de má formação e alterações clínicas relacionadas e cada modalidade terapêutica da asma (corticóide, beta agonista de curta e longa duração). Isto se deve à heterogeneidade dos estudos acerca do tema de má formação, já que os trabalhos encontrados abordam populações sob diferentes modalidades terapêuticas.

Não foram encontrados artigos que avaliassem o uso de outros medicamentos usados para asma além dos broncodilatadores e corticoides. Os artigos analisados não especificavam qual a droga utilizada, apenas estudando os efeitos das classes de medicamento. Entretanto, existem outros tipos de abordagem medicamentosa para asma não abordadas pelos estudos analisados, em virtude do método de estudo deste trabalho.

Os artigos analisados podem ter sofridos vieses que não indicariam especificamente uma relação causal entre a presença de má formação fetal ou alterações clínicas relacionadas e o tratamento para asma. A presença de outras doenças prévias, o uso de medicamentos diversos ou drogas ilícitas, exposição a substâncias químicas potencialmente teratogênicas e hábitos de vida da gestante podem se configurar como potenciais fatores confundidores das análises dos artigos<sup>18</sup>.

Da totalidade de artigos incluídos neste estudo, constatou – se que quatro destes trouxeram a existência do risco de má formação ou alterações clínicas para o feto ou criança e quatro outros trouxeram que não há riscos. Desta forma, considerando-se o número pequeno de artigos incluídos nesta revisão, apesar de um total de pacientes quando considerados todos os artigos avaliados ser considerável (69637 gestantes), ainda não foi possível concluir sobre a segurança plena do tratamento farmacológico da asma na gestação e sua relação com a saúde do feto.

Dos artigos analisados, foi possível discriminar o sistema orgânico que sofreu má formação ou alteração clínica no feto ou na criança pós nascimento. Os sistemas cárdio circulatório e musculoesquelético foram os que mais apresentaram casos. Já o sistema urinário e o nervoso foram os que apresentaram menor número de casos.

O estudo de Murphy *et al*<sup>19</sup> mostra que as alterações clínicas e má formações no feto e na criança pós nascimento é oriunda da fisiopatologia da asma no organismo na gestante. Neste artigo, há aumento do risco de má formação sistêmica em 59,5%, de fissura labial em 65,6% e hospitalização neonatal em 64,5%. Este estudo mostra, no entanto, que a agudização da asma e o uso de corticóides e broncodilatadores em geral durante a gestação não modifica o índice de má formação.

Além do risco de má formação, há ainda aumento da possibilidade de baixa estatura e baixo peso ao nascimento<sup>20</sup>. Segundo Murphy e Schatz<sup>20</sup>, o uso de corticóides, principalmente orais, pode aumentar o risco de parto prematuro, má formação, fissura palatina, hospitalização neonatal e morte da criança.

Com esta revisão também não foi possível avaliar as diferenças entre as terapêuticas utilizadas de acordo com os níveis de gravidade da asma na gestação e seus efeitos sobre o feto por não ter encontrado artigos que apresentassem estes resultados.

Tantos os artigos analisados nesse estudo quanto outros artigos que abordam a segurança da terapêutica medicamentosa da asma durante a gestação apresentam divergências quanto aos resultados. Com isso, observa-se que há determinados riscos intrínsecos a gestação da mulher asmática e que é preciso mais estudos que analisem adequadamente e minuciosamente os riscos do uso de medicações para a terapêutica da asma.

## VII. CONCLUSÃO

O presente trabalho conclui que não foi possível estabelecer qual melhor tratamento medicamentoso para asma na gestação no que tange a má formações e alterações clínicas no feto.

Dentre as má formações ou alterações clínicas em diferentes sistemas orgânicos, os que tiveram maior número de casos foram os sistemas cardiocirculatório e musculoesquelético. Já os sistemas orgânicos que apresentaram menor número de casos foram os sistemas urinário e nervoso.

Não foi possível revisar a associação entre a gravidade da asma e o risco de má formações e alterações clínicas no feto e criança em virtude da não abordagem do tema entre os artigos analisados.

Diante disso, faz – se necessário novos estudos comparando e analisando as diferentes modalidades terapêuticas medicamentosas na gestação, com o intuito de melhor avaliar as possíveis consequências para o feto e para criança.

## **VIII. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por não se tratar de pesquisa direta com seres humanos, este estudo não necessitou de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa e de consentimento livre esclarecido assinado.



## IX. SUMMARY

**Introduction:** Asthma is a chronic, inflammatory and allergic disease. Its symptoms are coughing, wheezing and shortness of breath. During pregnancy, asthma can have variable behavior, worsening or getting better. This is influenced by humoral mediators released during pregnancy. Drug treatment is recommended in asthma, even during pregnancy, and it involves inhaled corticosteroids, shot and long-term beta 2 antagonist among other strategies. Side effects of these drugs in fetus formation are not well defined. **Objective:** To review the scientific papers that evaluate the effects of the main drugs used for asthma in pregnant women and possible consequences for the fetus published in the last 20 years. **Methods:** Systematic Review of the Literature with articles obtained in the following databases: Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/>), Scielo (<http://www.scielo.br/>), SciVerse Scopus ([www.scopus.com](http://www.scopus.com)), Web of Knowledge ([www.webofknowledge.com](http://www.webofknowledge.com)) and Cochrane ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) in English, Portuguese and Spanish, using the descriptors "pregnancy", "asthma", "offspring" and "children". **Results:** 8 articles were included for analysis. They analyze the effects of oral, inhaled, intranasal and intravenous steroids as well as long and short-term beta-agonists used in women during pregnancy and the possible correlation between these drugs and the occurrence of malformations in children. Articles bring a total of 69,637 pregnant women who used asthma medication, of which 8247 had children with malformations or clinical changes. 5515 out of all the pregnant women studied in the articles used bronchodilator, of which 680 had children with malformation or clinical changes. 5705 pregnant women made use of inhaled corticosteroids, and 825 had children with malformations or clinical changes. 8950 pregnant women have used oral, intravenous or intranasal corticóides of which 1325 had children with malformation or clinical changes. 189 pregnant women used long-term bronchodilator, of which 30 had children with malformation or clinical changes. Concerning to the malformations, the most affected organ systems were the musculoskeletal and circulatory. The urinary and nervous system were the ones with the fewer cases. **Discussion and Conclusion:** The research is more easily carried out in countries with electronic and integrated health record, what favours to get the information on pregnancy and child after a few years. In Brazil, this study becomes difficult by the low quality of the record. The analysis of the individual drug action is hampered by the combination of drugs in the therapeutic conduct. The analyzed articles may have suffered biases of other health conditions of pregnant women living habits that led to malformation. It was not possible to conclude whether the drug therapy commonly recommended currently causes effects on the fetus or child after birth because half of the analyzed studies concluded that both facts are related and the other half concluded that there is no relation at all.

## X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014. Global Initiative for Asthma: 15-61.
2. Weinberger, S. E., Weiss, S. T., Doenças Pulmonares. Complicações Clínicas durante a Gravidez, Burrow, G., Ferris, T. editors. 1996, 4: 431 – 445,.
3. Tarantino, A. B., Soboreiro, M. C., Pneumopatias. Obstetrícia. Rezende, J. organizador. 2010, 10 (1): 467 – 470.
4. Mendes, R. F. P., Nomura, R., Ortigosa, C., Vieira, F., Zugaib, M. Asma na gestação: efeitos na vitalidade fetal, complicações maternas e perinatais. Rev. Assoc. Med. Bras. 2013, 59( 2 ): 113-119.
5. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma, 2012. Jornal Brasileiro de Pneumologia. SBPT. 2011: 49 – 150.
6. Bracken, M. B. et al. Asthma symptoms, severity and drug therapy: A prospective study of effects in 2205 pregnancies. Obstet. Gynecol. 2003; 102:739-52.
7. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report. Managing asthma during pregnancy: Recommendations for pharmacology treatments-2004 update. J Allergy Immunol 2005; 115:34-46.
8. Tata L J, Lewis S A, McKeever T M, Smith C J P, Doyle P, Smeeth L, Gibson J E, Hubbard R B. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. Thorax 2008; 63:981-987.
9. Blais L, Beauchesne M F, Rey E, Malo J L, 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: 320-328.
10. Bjorn A M B, Ehrenstein V, Hundborg H H, Nohr E A, Sorensen H T, Norgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral cleft and other congenital malformations in offspring. American Journal of Therapeutics 2014; 21: 73-80.
11. Lin S, Herdt-Losavio M, Gensbrug L, Marshall E, Druschel C. Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. Birth Defects Reserch (Part A) 2009: 85; 161-168.
12. Källén B, Olausson P O. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 3. Congenital malformations in the infants. European Journal of Clinical Phamacology 2007: 63: 383-388.
13. Martel M J, Beauchesne M F, Malo J L, Rey E, Perreault S, Forget A, Blais L. Maternal asthma, its control and severity in pregnancy, and the incidence of atopic dermatitis and allergic rhinitis in the offspring. The Journal Of Pediatrics 2009: 155: 707-715.

14. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Schaffner E, Meinschmidt. Inhaled Glucocorticoids during pregnancy and offspring pediatric diseases. *American Journal Of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 5: 557 – 563.
15. Aguiar M M, Silva H J, Rizzo J A, Leite D F B, Silva Lima M E P L, Sarino E S C. Inhaled beclomethasone in pregnant asthmatic women – A systematic review. *Allergologia et Immunopathologia* 2013: 301-307.
16. Garne E, Hansen A V, Morris J, Zaupper L, Addor M C, Barisic I, Gatt M, Lelong N, Klungsoyr, O'Mahony M, Nelen V, Pierini A, Tucker D, Walle H, Wiesel A, Loane M, Dolk H. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study. *Journal Of Allergy and Clinical Immunology* 2015: 1496-1502.
17. Vasconcellos M M, Gribel E B, Moraes I H S de. Registros em saúde: avaliação da qualidade do prontuário do paciente na atenção básica, Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2008; 24 (Suppl 1 ): s173-s182.
18. Schüler-Faccini L, Leite J C L, Sanseverino M T V, Peres R M. Avaliação de teratógenos potenciais na população brasileira. *Ciênc. saúde coletiva*. 2002 ; 7( 1 ): 65-71.
19. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. The risk of congenital malformation, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG A International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;120:812-822.
20. Murphy VE, Schatz M. Asthma in pregnancy: a hit for two. *European Respiratory Review*. 2014, 23 (131) 64-68.