



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Rinite na Gravidez – Complicações e Tratamento

Bernardo Gaspar dos Reis Monteiro

ABRIL'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Rinite na Gravidez – Complicações e Tratamento

Bernardo Gaspar dos Reis Monteiro

Orientado por:

Dr. Marco Simão

ABRIL'2018

RESUMO

A rinite é uma das patologias mais frequentes na população em geral, sendo normalmente auto limitada, sem complicações *major* associadas a esta. Assim, é normal que um número considerável de grávidas seja afetada por esta doença.

Contudo, esta doença é muitas vezes menosprezada, sendo que num grande número de casos a grávida apenas procura apoio médico quando apresenta sintomas graves, que tenham influência no seu quotidiano.

O processo da gravidez acarreta alterações, quer físicas quer hormonais, que levam ao aparecimento de um novo tipo de rinite nesta fase da vida: a rinite gravídica. Esta patologia não ocorre em todas as grávidas, no entanto, afeta um número significativo.

Esta é um doença relativamente mal estudada, sobre a qual ainda não se conseguiu estabelecer a fisiopatologia inerente. Deste modo, neste trabalho vão ser abordadas as teorias atuais que reúnem mais consenso da comunidade científica sobre a provável etiologia da rinite gravídica.

Uma das características desta doença é a sua heterogeneidade, não apresentando o mesmo quadro clínico em cada doente. No entanto, a rinite pode alterar a qualidade de vida da mulher grávida, podendo existir também um comprometimento fetal. Temos, então, de avaliar os riscos que a doença tem, não só para a grávida, mas também para o feto,

Algumas medidas farmacológicas utilizadas na população geral podem não ser as mais apropriadas para a mulher grávida. Deste modo, é fundamental perceber quais os riscos e as vantagens de cada fármaco, assim como as principais complicações do uso de diversos agentes farmacológicos para se conseguir delinear um plano terapêutico ideal para a grávida.

Esta revisão visa abordar as possíveis etiologias da rinite gravídica, as eventuais complicações desta patologia, e ainda, o melhor tratamento disponível, tendo em consideração os potenciais riscos perinatais.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

PALAVRAS-CHAVE

Palavras-chave: rinite, gravidez, alterações hormonais, medidas terapêuticas

ABSTRACT

Rhinitis is one of the most frequent pathologies in the general population, being usually self-limited, with no major complications associated with it. Therefore, it is normal for a considerable number of pregnant women to be affected by this disease.

However, this disease is often underestimated, and in a large number of cases the pregnant woman only seeks medical help when she presents severe symptoms that have an influence on her daily life.

The process of pregnancy causes changes, both physical and hormonal, that lead to the appearance of a new type of rhinitis during this stage of life: pregnancy rhinitis. This pathology does not occur in all pregnant women, however, it affects a significant number.

This is a relatively poorly studied disease, on which the inherent pathophysiology has not yet been established. Thus, in this work will be approached the current theories that gather more consensus of the scientific community on the probable etiology of the pregnancy rhinitis.

One of the characteristics of this disease is its heterogeneity, not presenting the same clinical features in each patient. However, rhinitis may alter the quality of life of the pregnant woman, and there may also be a fetal impairment. We must, consequently, assess the risks that the disease has, not only for the pregnant, but also for the fetus.

Some pharmacological measures used in the general population may not be the most appropriate for use in pregnancy. Thereby, it is essential to understand the risks and advantages of each medication, as well as the main complications of the use of several pharmacological agents in order to delineate an optimal therapeutic plan for the pregnant woman.

This review aims to address the possible etiologies of pregnancy rhinitis, the possible complications of this pathology, and the best treatment available, taking into account the potential perinatal risks.

The final work expresses the opinion of the author and not the FML.

KEY WORDS

Key words: rhinitis, pregnancy, hormonal changes, therapeutic measures

INTRODUÇÃO

A rinite é uma doença muito frequente em todo o mundo, sendo que a sua prevalência tem vindo a aumentar, nomeadamente em países desenvolvidos (devido ao estilo de vida cada vez mais sedentário, ao aumento da poluição atmosférica, entre outras causas) , tornando-se uma das doenças crónicas mais diagnosticadas pelos profissionais de saúde.^{1,2}

Esta patologia caracteriza-se pela inflamação da mucosa nasal e é definida clinicamente pela presença de dois ou mais dos seguintes sintomas: corrimento nasal (rinorreia), congestão nasal, prurido (nasal ou ocular), esternutos (normalmente em salva) e hipósмия.³

Existem diversos métodos pelos quais podemos classificar e diferenciar os diversos tipos de rinite, no entanto, nesta revisão sistemática, a rinite será classificada consoante a sua etiologia, dado que é aquela que parece ser a mais adequada, uma vez que está diretamente relacionada à terapêutica. Assim, dividimos a rinite em dois grandes grupos: alérgica e não alérgica.

Sendo o tema desta revisão sistemática as complicações e tratamento da rinite na gravidez, iremos debruçar-nos sobre a rinite alérgica que pode ocorrer durante a gravidez e de um tipo específico de rinite não alérgica, a rinite hormonal. Como neste caso estamos a falar num contexto de gravidez podemos caracterizar um pouco melhor esta rinite e dar-lhe então a classificação de rinite gravídica.

Enquanto que a rinite gravídica é específica e apenas ocorre na gravidez, a rinite alérgica é bastante mais transversal, tanto em sexo como em idades. Aliás, a rinite alérgica é a doença crónica mais comum na idade pediátrica e a quinta mais comum na idade adulta.⁴

A sua fisiopatologia tem por base a exposição inicial a um determinado alergénio que irá provocar a inflamação da mucosa nasal, sendo esta Ig-E mediada.³

A rinite alérgica é tão prevalente que está presente em cerca de 20-40% das mulheres em idade fértil. Porém, a sua evolução clínica durante a gravidez é completamente imprevisível, pois tanto pode permanecer estável, como pode melhorar ou agravar.⁵ De facto, cerca de 10-30% das mulheres relatam um agravamento da sua rinite durante a gravidez.⁶

Sendo a mulher grávida uma doente com um maior risco, já foram realizados diversos estudos que avaliaram o comportamento e as alterações de certas doenças durante a gravidez, nomeadamente a asma. No entanto poucos estudos foram feitos para examinar o controlo e especialmente o tratamento de outras doenças alérgicas, como é o caso da rinite.⁷

Devido à sua prevalência, a rinite alérgica pode ser considerada como um dos grupos mais comuns de patologias médicas que podem complicar uma gravidez. Existe um número imenso de questões relativamente às doenças alérgicas e aos seus possíveis efeitos na gravidez ou vice-versa, e ainda, à segurança dos diversos fármacos usados no tratamento da rinite, no que respeita à grávida e ao feto.⁸

Contrariamente à rinite alérgica, a rinite gravídica ainda não foi tema de muitos estudos e poucos artigos científicos se debruçaram sobre esta doença. Assim, ainda não foi possível formular uma definição clínica, não obstante de ser uma patologia bastante reconhecida pela maioria dos clínicos.

A prática clínica permite caracterizar esta rinite como uma congestão nasal limitada ao período gestacional, com sintomas mais proeminentes durante o segundo e terceiro trimestres.⁸

Entre os vários autores que tentaram classificar a rinite gravídica, *Ellegard E.* e *Karlsson G.* conseguiram ser mais precisos e definiram-na como uma congestão nasal no período da gravidez, com uma duração de pelo menos seis semanas, sem outros sinais de infeção respiratória e sem causa alérgica conhecida, desaparecendo completamente dentro de duas semanas após o parto.⁹

Embora ainda não muito estudada, esta patologia tem uma prevalência considerável na gravidez, com estudos que revelam incidências entre 22-30%.^{6,10}

Perante estes dados que mostravam uma prevalência tão alta da rinite na gravidez, foi feita uma avaliação subjetiva a um grupo de grávidas em vários períodos: entre as 15-18 semanas (“early”); no último mês antes do parto (“late”) e no primeiro mês após o parto (“after”). O resultado foi que nos dois primeiros períodos, cerca de metade das grávidas relatavam algum grau de congestão nasal, contrariamente ao último período, em que apenas 20% mantinha as mesmas queixas. Esses dados foram compilados e estão dispostos na fig.1.

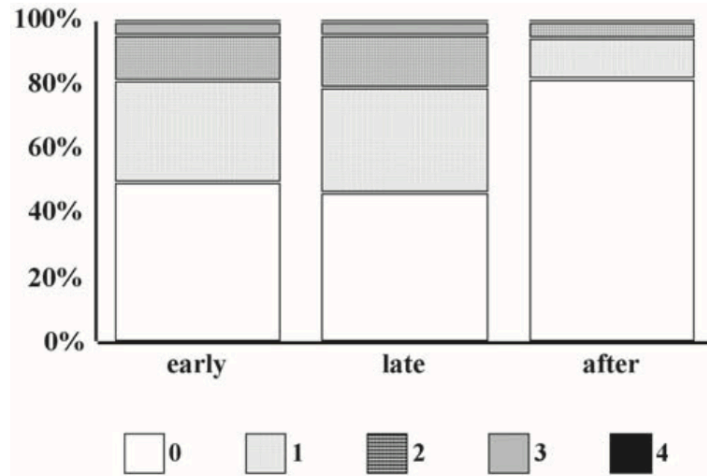


Fig. 1. Avaliação subjetiva da congestão nasal (0-4) num grupo de grávidas.⁹

ETIOLOGIA DA RINITE GRAVÍDICA

Contrariamente à rinite alérgica, sobre a qual já existe bastante investigação e foram realizadas inúmeras pesquisas, já se conhecendo os seus mecanismos, factores desencadeantes e factores de risco há muito tempo, na rinite gravídica isto não é verdade.

Quando se começou a investigar a mucosa nasal das grávidas, houve um estudo que detectou por microscopia electrónica, que esta era muito semelhante à mucosa nasal de doentes com rinite alérgica.¹¹ Esta evidência científica motivou um conjunto adicional de pesquisas e estudos futuros sobre esta temática que procuraram perceber o mecanismo, mas principalmente a causa desta alteração na mucosa nasal.

Não obstante de não ser uma patologia incomum a nível global, até agora muito pouca pesquisa e investigação foi feita sobre ela. Neste momento existem várias teorias que tentam discriminar a principal causa que explica o seu aparecimento. A grande discussão neste momento é perceber qual a hormona responsável por este quadro clínico, sendo que pode ser uma acção conjugada de várias hormonas presentes durante a gravidez.

Das primeiras hormonas a serem estudadas e equacionadas como causa para a rinite gravídica foram o estrogénio e a progesterona. Assim, foram realizados estudos na mucosa nasal em mulheres grávidas e em mulheres a tomar anticoncepcionais (uma vez que apresentam concomitantemente níveis elevados dessas hormonas).⁸

No decurso desses estudos comprovou-se que a progesterona e o estrogénio aumentam significativamente a expressão de recetores de histamina nas células epiteliais nasais.¹² Este aumento pode explicar parcialmente o agravamento dos sintomas durante a gravidez, uma vez que um maior número de recetores de histamina levará a um maior edema e a uma maior hiper-reatividade da mucosa nasal, originando uma maior resposta alérgica, contribuindo para a instalação da rinite.¹³

Para além desta acção na mucosa nasal, a progesterona é ainda responsável por uma vasodilatação e conseqüente aumento do fluxo sanguíneo, que pode ser 40% superior relativamente a uma mulher não grávida. Assim, poderia existir um extravasamento de plasma sanguíneo para o estroma da mucosa nasal, levando ao edema desta, explicando o surgimento de obstrução nasal na rinite gravídica.^{8,14}

Por outro lado o estrogénio inibe a acetilcolinesterase, a enzima responsável por degradar a acetilcolina, o principal neurotransmissor do Sistema Nervoso Parassimpático. Este aumento da actividade colinérgica com predomínio do Sistema Nervoso Parassimpático provoca o edema da mucosa nasal com conseqüente obstrução.^{15,16}

Esta teoria implicaria uma congestão nasal relativa não só em todas as grávidas mas também durante as fases pré-ovulatórias e lúteas do ciclo menstrual, quando os níveis destas hormonas femininas estivessem máximas no plasma sanguíneo. Contudo sabemos que esta relação não é tão linear assim, sendo que este factor por si só dificilmente explica o mecanismo inerente à rinite na gravidez.¹⁷

Uma vez que a patogénese da rinite gravídica ainda não está esclarecida, há ainda alguns autores que defendem que a hormona placentária do crescimento possa estar envolvida.

A hormona do crescimento humano (hGH) é libertada na corrente sanguínea de um indivíduo normal em *bursts* episódicos. Depois do primeiro trimestre de gravidez, a libertação desta hormona é substituída por uma libertação contínua da hormona placentária do crescimento, com níveis plasmáticos crescentes ao longo do tempo.¹⁸

A libertação de hGH está associada à libertação do factor de crescimento semelhante à insulina, ou IGF, que por sua vez tem efeitos na mucosa nasal, mais especificamente na actividade de regeneração das células da mucosa e, deste modo, na formação de pólipos nasais.

A hGH e a hormona placentária do crescimento têm uma sequência de aminoácidos muito semelhante, diferindo em apenas 13 aa.¹⁹

Devido a esta similaridade entre ambas as hormonas, quando ocorre um aumento dos níveis de hormona placentária do crescimento durante a gravidez, é também expectável a elevação dos níveis séricos de IGF. Num estudo baseado em diversas grávidas, verificou-se que os níveis de hormona placentária do crescimento estavam significativamente elevados em doentes com rinite gravídica, levando à elevação de IGF, o que explica os sintomas obstrutivos sentidos pela grávida.¹⁷

Esta teoria é suportada pelo facto de doentes com acromegália, com excesso de secreção de hGH, tenham uma frequência significativamente maior de hipertrofia da mucosa nasal e formação de pólipos comparativamente a doentes com níveis de hGH normais.²⁰

Acredita-se então, devido às semelhanças entre ambas, que a hormona placentária do crescimento, tal como a hGH, cause alterações nas vias aéreas superiores.¹⁷

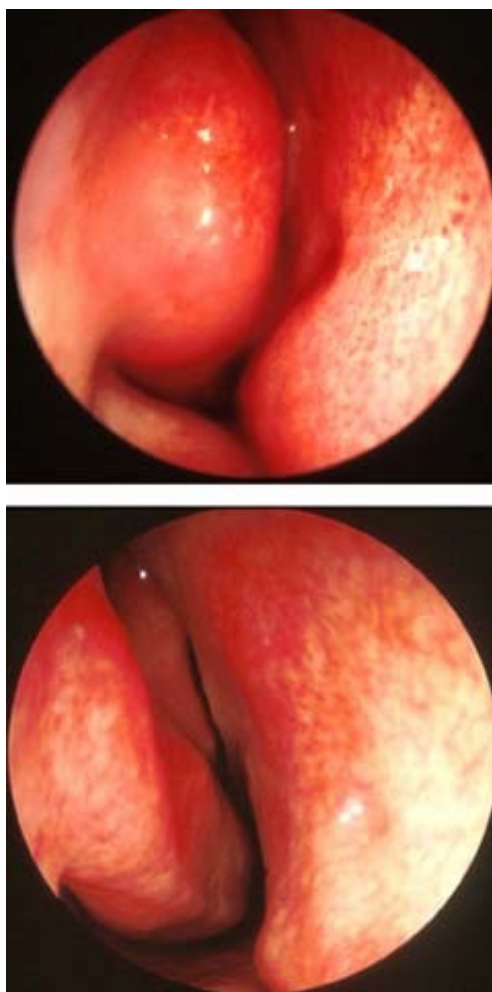


Fig. 2. Imagem endoscópica do corneto inferior direito pré e pós-parto. É visível a existência de um pólipó nasal formado antes do parto, sendo o motivo mais provável da congestão nasal. Conseqüentemente, após a diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona, existe também uma regressão do pólipó.⁹

Conclui-se, portanto, que são necessários mais estudos para que se possa esclarecer com clareza e detalhe a correcta etiologia inerente à instalação da rinite na gravidez. A versão mais unânime é que são as alterações hormonais, principalmente de estrogênio e progesterona, as que mais influenciam todo este processo.

A rinite na gravidez aparenta ter um efeito *minor* ao nível de complicações, quer para a grávida quer para o feto, dado que é geralmente autolimitada. A mais recente evidência científica apoia exatamente esta ideia, demonstrando que a rinite não afeta diretamente o *outcome* da gravidez.²¹ Porém, quando esta se torna mal controlada, pode afectar certos processos que podem ter implicações indirectas na gravidez..

A consequência mais relevante da rinite prende-se com alterações do sono.

Um dos principais sintomas da rinite gravídica é a obstrução nasal, que ocorre por mecanismos explicados anteriormente. Para além destes, sabe-se que a simples posição de decúbito dorsal de um doente, posição esta que é comum durante o sono, aumenta a probabilidade de obstrução nasal, principalmente em doentes com rinite alérgica.

A principal consequência desta obstrução nasal é a maior dificuldade de respirar pelo nariz, levando ao aumento da tendência de respiração pela boca e, assim, à maior probabilidade de roncopatia.

De facto, a roncopatia habitual, por si só, é um fator de risco para a hipertensão arterial, independentemente do índice de massa corporal (IMC), comprovado por estudos científicos realizados em mulheres não grávidas.²²

No universo das grávidas, a roncopatia é particularmente comum, sendo não só um fator de risco materno, como também um fator de risco para complicações perinatais.^{23,24}

No espectro das complicações perinatais, a roncopatia tem uma associação comprovada com diversas patologias, sendo que as principais são a hipertensão gestacional, que por sua vez pode levar a pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal, com índices de Apgar mais baixos e diabetes gestacional.²⁵⁻³⁰

Uma possível explicação para estas complicações pode-se prender com o facto de que os seios perinasais, especialmente os seios maxilares, têm um papel fisiológico e estrutural importantes na produção e armazenamento de óxido nítrico, um potente vasodilatador.³¹

Este óxido nítrico quando é inalado tem o efeito de reduzir a resistência vascular pulmonar e aumentar a oxigenação pulmonar. A grande questão é que este vasodilatador apenas é inalado quando existe uma respiração por via nasal, algo que não acontece na rinite gravídica perante um quadro de obstrução nasal.

Assim, a respiração pela via oral característica desta patologia, pode afectar a vasculatura pulmonar e/ou a sua oxigenação, comprometendo a oxigenação fetal, originando as complicações supracitadas anteriormente.

Os casos de congestão nasal de longa duração, resultantes, por exemplo, de rinite alérgica, podem provocar dificuldades no sono, fadiga durante o dia, falta de concentração, cefaleias, e assim, reduzir a qualidade de vida da doente. O controlo da rinite pode ser importante, não só para evitar um efeito adverso indireto na gravidez, mas também para proporcionar conforto materno.³²

Outra complicação da rinite gravídica pode ser o papel que esta tem na exacerbação de outras patologias, nomeadamente a asma e a sinusite. A exacerbação destas patologias pode ter riscos acrescidos para o feto e pode levar a grávida a ter de recorrer a um controlo farmacológico mais intenso, com o uso de glicocorticóides ou antibióticos.⁹

Sendo a rinite gravídica por norma autolimitada, é essencial existir um controlo adequado da doença desde os estadios iniciais, não só para evitar eventuais complicações que possam surgir, mas também para melhorar a qualidade de vida da grávida.

TRATAMENTO

A rinite gravídica normalmente não necessita de tratamento farmacológico, nem tem uma resposta excelente a este, tendo sido testados vários tipos de fármacos, embora nenhum tenha comprovado uma clara eficácia. Assim, as medidas não farmacológicas são aquelas que são sugeridas inicialmente.⁷

TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

As intervenções não farmacológicas podem e devem ser as primeiras a ser consideradas em mulheres grávidas com sintomas de rinite. Estas medidas devem ser informadas à grávida numa das primeiras consultas pré-natal, sendo que a grande maioria consegue reduzir mas não evitar os sintomas.

Estas intervenções podem ser tão simples como a simples elevação da cabeceira da cama de 30° a 45°, tanto com a colocação de objetos por baixo das pernas da cama, como com a utilização de almofadas extra, de modo a evitar a obstrução nasal.³³

Estas medidas têm particular interesse, uma vez que não têm qualquer consequência para o feto, podendo ser adotadas por todas as grávidas.

CONTROLO DO AMBIENTE

Uma das primeiras medidas a ser considerada deve o controlo do ambiente que rodeia a grávida. Neste contexto a evicção dos fatores de risco deve ser o primeiro caso, quando possível.

O tabaco é talvez o fator de risco que mais prontamente devia ser evitado, tanto o tabagismo ativo como o passivo. Para além de todas as consequências diretas que apresenta no feto, como pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal, também pode cursar com obstrução nasal, provavelmente devido à ação irritante na mucosa nasal de um dos seus componentes.

A identificação de alergénios e a sua consequente evicção faz todo o sentido na rinite alérgica, dado que estes fatores exacerbam os sintomas obstrutivos. Uma vez que a evolução da rinite alérgica na gravidez é imprevisível, a evicção do alergénio pode diminuir a probabilidade desta evoluir negativamente, não sendo necessário nenhum tratamento adicional.

SOLUÇÃO SALINA

O uso de uma solução salina, seja em gotas salinas nasais ou em sprays, são uma opção útil e segura para ajudar a limpeza nasal, particularmente antes de comer ou dormir.³⁴

Dentro das várias opções disponíveis, está comprovado que a irrigação e a pulverização salina nasal são eficientes na melhoria do quadro de rinite, particularmente na redução temporária da congestão nasal e na redução das secreções nasais.³⁵

Para além de reduzirem os sintomas associados à rinite, têm um efeito adicional na redução da farmacoterapia adjuvante, diminuindo significativamente a necessidade de anti-histamínicos diários.³⁶

Assim, esta é uma opção a ser considerada no controlo da rinite dado que os riscos são mínimos se for executada adequadamente, não existindo restrições relativamente ao uso diário máximo.³⁷

OUTRAS MEDIDAS

DILATADORES NASAIS

Os dilatadores nasais externos são facilmente disponíveis sem receita médica e podem dilatar mecanicamente a área da válvula nasal, que é a porção mais estreita da via aérea, podendo ajudar nos sintomas da rinite, sendo também um tratamento a considerar.³⁸

EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício físico regular, de intensidade leve a moderada, pode contribuir bastante no alívio dos sintomas, dado que tem um efeito descongestionante ao provocar uma vasoconstrição fisiológica nasal.³⁹

Para além disso, a fadiga e o bem-estar que surgem após o exercício físico, podem ter um efeito benéfico adicional na perturbação do sono causada por esta obstrução.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Uma das grandes preocupação durante a gravidez é o efeito que o uso de farmacoterapia sistémica, e até local, possa vir a ter sobre o feto. É, portanto, importante ter sempre cuidado ao administrar um fármaco a uma mulher grávida, já que grande parte destes atravessa a placenta.

O risco de malformação fetal representa um grande medo na grávida e este risco é maior durante o primeiro trimestre, onde ocorre a maior parte da organogênese. O medo da possível teratogenicidade da medicação utilizada para a rinite alérgica é principalmente baseado em experiências com animais e associações isoladas em casos clínicos. Porém, as informações alarmantes nos rótulos dos fármacos fazem com que alguns fármacos sejam pouco utilizados na gravidez, mesmo quando são necessários.³⁴

Apesar do eventual potencial teratogênico, relativamente poucos fármacos provaram ser prejudiciais na gravidez e menos de 1% das malformações congênitas podem verdadeiramente ser atribuídas a fármacos.⁴⁰

Para avaliar a segurança de fármacos usados durante a gravidez, a *Food and Drug Administration* (FDA) desenvolveu categorias para estes. Esta categorização do risco fetal que cada fármaco apresenta, torna-se um importante elemento diferenciador na altura de eleger o melhor tratamento possível para a grávida. A estratificação desse risco está descrita na tabela 1.^{41,42}

Table 1. FDA Pregnancy Risk Categories (1998)

-
- A** Adequate studies in pregnant women have not demonstrated a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy, and there is no evidence of risk in later trimesters.
- B** Animal studies have not demonstrated a risk to the fetus, but there are no adequate studies in pregnant women.
- or
- Animal studies have shown an adverse effect, but adequate studies in pregnant women have not demonstrated a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy, and there is no evidence of risk in later trimesters.
- C** Animal studies have shown an adverse effect on the fetus, but there are no adequate studies in humans; the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.
- or
- There are no animal reproduction studies and no adequate studies in humans.
- D** There is evidence of human fetal risk, but the potential benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks.
- X** Studies in animals or humans demonstrate fetal abnormalities, or adverse reaction reports indicate evidence of fetal risk. The risk of use in a pregnant woman clearly outweighs any possible benefit.
-

Abbreviation: FDA, Food and Drug Administration.

Tabela 1: Categorias do risco dos fármacos na gravidez, segundo a FDA.

Atualmente, não existe nenhuma terapia farmacológica delineada e dirigida especialmente para a rinite gravídica. As normas atuais para esta patologia baseiam-se um pouco nas *guidelines* da terapia para a rinite alérgica. No entanto, é necessário averiguar quais os riscos que estes fármacos podem ter no feto, sendo que existem precauções extra que devem ser tomadas.

DESCONGESTIONANTES

Os descongestionantes são agentes vasoconstritores simpaticomiméticos, não específicos para a rinite alérgica, mas que são muitas vezes usados no alívio temporário da congestão nasal. Devido às diversas vias de administração que possuem, serão divididos em agentes orais e tópicos nasais.

DESCONGESTIONANTES ORAIS

Os descongestionantes orais podem ser usados tanto individualmente como em conjunto com os anti-histamínicos. É importante realçar que a maior parte dos estudos feitos demonstrou que os descongestionantes orais são teratogénicos em animais.³⁴

Com base em evidências em humanos, existe uma incerteza relativamente ao risco de defeitos genéticos raros. Uma possível associação entre o uso de pseudoefedrina e algumas malformações já foi descrita, como a gastrosquise e defeitos nos membros.^{43,44} Deste modo, é recomendado evitar o seu uso durante o primeiro trimestre.

Para além destes defeitos, existe o risco de efeitos sistémicos adversos, como elevação da pressão arterial, palpitações, perda de apetite, tremores e distúrbios do sono.⁹ Estes efeitos ocorrem na população em geral, não sendo específicos da população grávida.



Fig. 3. Representação ilustrativa de gastrosquise, um defeito na parede abdominal formando um orifício, pelo qual é exteriorizado o intestino.⁴⁵

Por outro lado, um estudo examinou o *outcome* de grávidas que usaram descongestionantes orais (principalmente pseudoefedrina e fenilpropanolamina) no início e em estádios mais avançados da gravidez. Esse estudo não detetou nenhum efeito teratogénico dos descongestionantes em nenhum dos grupos. Adicionalmente, o seu uso nas fases finais da gravidez até se associou a uma menor taxa de complicações perinatais.⁴⁶

A FDA classificou os descongestionantes orais como ‘C’, uma vez que existe o risco de gastrosquise no primeiro trimestre. É recomendado evitar o seu uso na gravidez, embora existam estudos que demonstrem que podem ser usados no segundo e terceiros trimestres da gravidez, particularmente em mulheres sem hipertensão, uma vez que a sua dose terapêutica pode reduzir substancialmente o fluxo sanguíneo uterino em modelos animais.^{47,48}

DESCONGESTIONANTES TÓPICOS NASAIS

Os descongestionantes nasais são um grupo farmacológico sobre o qual ainda poucos estudos foram realizados. Existe alguma evidência científica que suporta o uso intranasal de oximetazolina, podendo estes pulverizadores serem utilizados por um curto período de tempo para o alívio temporário da congestão nasal.⁴⁹

Porém, também existe alguma incerteza no seu uso, dado que um estudo mostrou uma possível associação entre o uso de oximetazolina e xilometazolina com severas malformações.⁴³

Devido ao alívio temporário da obstrução nasal, as grávidas tendem a abusar do seu uso. Uma potencial complicação do uso continuado destes agentes tópicos na mucosa nasal, é a rinite medicamentosa. O agente precipitante mais comum é a oximetazolina, que é vendido sob a forma de spray inalatório. O uso continuado deste descongestionante nasal, provoca um efeito *rebound* após a cessação da sua utilização, o que leva ao aumento da dose por parte dos doentes para obterem um alívio dos sintomas e, deste modo, estabelece-se um ciclo vicioso de congestão nasal e o uso crescente da medicação. O tratamento envolve a descontinuação do descongestionante nasal e, na maioria dos casos, um tratamento concomitante com glicocorticóides nasais.³⁶

Apesar de parecer que os descongestionantes nasais são mais seguros que os descongestionantes orais, ainda não existem estudos adequados sobre a sua segurança, tendo a FDA atribuído a classificação 'C' a estes. [31] Os dados científicos disponíveis sugerem que os descongestionantes nasais apenas devem ser usados na congestão nasal grave, ou seja, quando esta interfere com o sono, e usados preferencialmente depois do primeiro trimestre.

ANTI-HISTAMÍNICOS

A histamina é o mediador principal da fase aguda da rinite alérgica, responsável pela vasodilatação, edema, aumento das secreções e prurido. Assim, os anti-histamínicos são os fármacos mais úteis para controlar esses sintomas. De realçar que como a sua administração é por via oral, a segurança do feto deve ser considerada.³⁴

Podemos então classificar os anti-histamínicos em clássicos, ou de primeira geração, e em não-clássicos, ou de segunda e terceira geração. Os anti-histamínicos clássicos estão no mercado há mais tempo, existindo mais estudos realizados sobre estes.

Um desses estudos foi para avaliar a teratogenicidade dos anti-histamínicos de primeira geração, dado que alguns mostraram serem teratogénicos em animais. Porém, enorme meta-análise de 200.000 grávidas expostas a anti-histamínicos de primeira geração no primeiro trimestre não demonstrou um risco aumentado de efeitos teratogénicos em humanos, tendo estes sido, por isso, incluídos na categoria ‘B’ da FDA.⁵⁰

Ainda relativamente aos agentes de primeira geração, a clorfeniramina é um anti-histamínico recomendado na gravidez, devido à sua disponibilidade há vários anos e sob o qual já existiram diversos estudos em animais e humanos, com dados tranquilizadores.⁵¹

Os anti-histamínicos foram, até recentemente, considerados como tendo pouco ou nenhum efeito na congestão nasal. Isto manteve-se até ao aparecimento dos anti-histamínicos de segunda geração, que provaram serem eficazes tanto no tratamento deste sintoma, como tendo um menor efeito sedativo que os de primeira geração.

Deste modo, atualmente, quando é necessária a toma de um anti-histamínico, a primeira escolha recai nos de segunda geração. Entre os anti-histamínicos de segunda geração, a loratadina e a cetirizina podem ser considerados como primeira escolha na grávida, dado que as evidências científicas suportam o seu uso, atribuindo a categoria ‘B’ a ambos.

Os dados do *Swedish Medical Birth Registry* mostraram a ausência de risco acrescido de malformações congénitas associado ao uso de cetirizina na gravidez.⁵²

Assim, devido ao seu elevado perfil de segurança associada à sua eficácia no tratamento da rinite alérgica, esta classe farmacológica pode ser considerada como uma das principais escolhas no tratamento desta patologia.

Com base nos dados recolhidos por uma empresa de estudos de mercado (Technavio), os fármacos mais vendidos em 2016 para tratamento da rinite alérgica a nível global foram mesmo os anti-histamínicos, seguidos depois pelos corticosteróides nasais. Estes dados podem ser visualizados na figura 3.

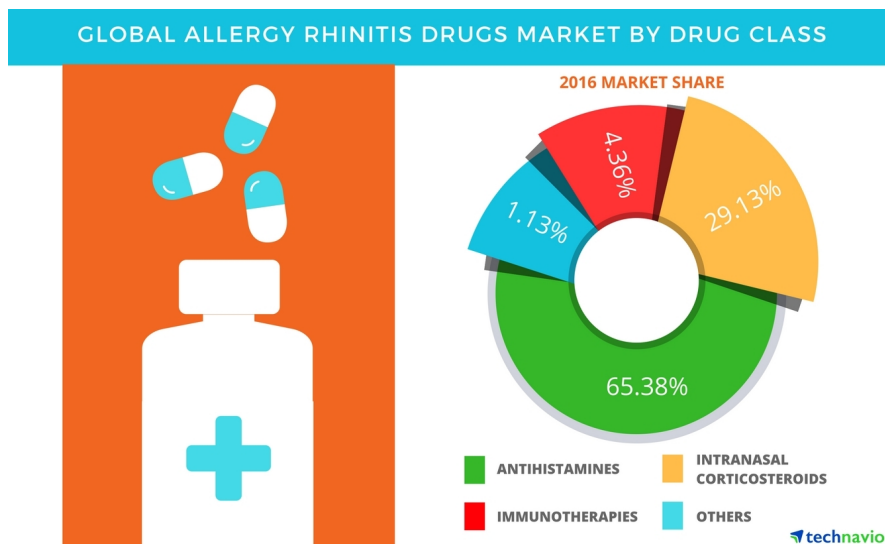


Fig. 3. Esquemática dos fármacos mais vendidos em 2016 para tratamento da rinite alérgica.⁵³

Contudo, segundo as últimas recomendações de 2017 para o tratamento da rinite alérgica, o tratamento deverá ser iniciado em monoterapia com um corticosteroide inalado, tendo este maiores benefícios não só do que um anti-histamínico em monoterapia, mas também do que uma terapia dupla com ambos os fármacos. Assim, este cenário deve-se alterar nos próximos anos, dado que estas recomendações apoiam o uso de corticosteróides como fármaco de primeira linha.⁵⁴

CORTICOSTERÓIDES

Os corticosteróides são usados há bastante tempo em diversas patologias com um acometimento nasal, sendo que a sua administração por via oral ou tópica nasal apresenta certas diferenças, principalmente ao falar de doentes de risco, como é o caso das grávidas.

CORTICOSTERÓIDES ORAIS

Quando nos deparamos com um fármaco com toma por via oral, sabemos que poderá ter um efeito sistémico. Assim, existe logo uma certa reticência em utilizar estes fármacos como primeira linha de tratamento para a rinite gravídica, devido ao potencial risco teratogénico.

Relativamente ao seu uso nas grávidas , vários estudos coorte, casos-controlo e meta-análises foram realizadas para tentar correlacionar o uso de corticosteróides orais a malformações congénitas.

Infelizmente, o resultado destes estudos não conseguiu chegar a uma conclusão, pois não gerou qualquer tipo de concordância, dado que uns mostravam um risco acrescido de malformações fetais, principalmente no primeiro trimestre, enquanto que outros falhavam em mostrar esta ligação.^{7,55}

Assim, embora a evidência científica do risco teratogénico seja escassa, existe a possibilidade de ocorrência de um conjunto de malformações congénitas no primeiro trimestre como fenda labial e/ou palatina e malformações cardiovasculares.³⁴

Para além destes riscos, o seu uso também está associado a complicações perinatais como pré-eclâmpsia, parto pré-termo e um feto pequeno para a idade gestacional, principalmente quando o seu uso é continuado.³⁴ Assim, estes fármacos têm a categoria “C” atribuída pela FDA

Não obstante de existir toda esta discordância entre autores, seria prudente evitar o seu uso na gravidez, principalmente no primeiro trimestre, podendo ser equacionados, nos casos raros de rinite eosinofílica grave, não responsiva a anti-histamínicos, descongestionantes nasais e glicocorticóides nasais.

CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS NASAIS

Os corticosteróides tópicos nasais são dos fármacos mais eficazes para o tratamento dos sintomas da rinite. Estes fármacos, ao contrário dos corticosteróides orais, têm sido muito usados pela população gravídica, sem relatos de teratogenicidade em humanos.⁵⁶

Vários estudos mostraram que a dose usada para alívio sintomático consegue atingir os recetores da mucosa nasal com elevadas concentrações do fármaco. Este efeito é obtido com um risco mínimo de efeitos adversos, uma vez que a quantidade de absorção sistémica dos corticosteróides nasais é insignificante.⁵⁷

Para além de serem extremamente eficazes para o tratamento sintomatológico na rinite alérgica, têm também um papel muito importante em reduzir o risco de exacerbações de outras patologias, como por exemplo, a asma.⁵⁸⁻⁶⁰

Foi realizado um estudo de grandes dimensões com a colaboração de mais de 140.000 grávidas em 2016 com o intuito de avaliar a segurança destes fármacos e a sua possível teratogenicidade. A principal conclusão foi a não verificação de taxas acrescidas de malformações congénitas ou abortos espontâneos nas doentes expostas aos fármacos, exceção feita para a triancinolona, em que se observou um potencial teratogénico.^{61,62}

Vários médicos optam pela budesonida como fármaco inicial, pois o seu uso não acarreta nenhum risco para o feto, tendo a categoria 'B' segundo a FDA, enquanto que outros agentes têm somente a categoria 'C'.⁶³

Novos estudos publicados recentemente também forneceram dados tranquilizadores sobre o uso nasal de fluticasona e mometasona no primeiro trimestre, revelando que não estavam associados a resultados adversos, quer na grávida, quer no feto.^{61,64}

Baseado na sua eficácia e na sua mínima absorção sistémica (corroborada por diversos estudos), os corticosteróides nasais parecem ser uma opção bastante útil, eficaz e segura como primeira linha para uso na gravidez, principalmente para a obstrução nasal e particularmente para o primeiro trimestre.³⁴

OUTROS MEDICAMENTOS

CROMOGLICATO DE SÓDIO

O cromoglicato de sódio, não possuindo propriedades anti-inflamatórias nem broncodilatadoras, funciona estabilizando a membrana dos mastócitos, inibindo o desenvolvimento de reações antigénio-dependente, quer imediatas quer tardias.⁶⁵

Em relação à sua segurança na gravidez, foram realizados três estudos com mais de 600 grávidas, que incluía também o seu uso no primeiro trimestre da gravidez, sendo que nenhum deles demonstrou um risco aumentado de malformações congénitas deste fármaco através da via de administração tópica nasal.⁶⁶

Assim, este fármaco até pode ser considerado como um tratamento válido para mulheres grávidas com sintomas leves a moderados de rinite, dada a sua segurança provada em estudos em humanos.

Para além disso, é também minimamente absorvido na circulação sistémica quando aplicado na mucosa nasal, sob a forma inalatória. Porém, é necessária uma toma regular durante o dia, até seis vezes, e também possui uma eficácia baixa quando comparado com novas terapias. Deste modo o seu uso é bastante limitado, optando-se por outras propostas terapêuticas.⁷

INIBIDORES DOS LEUCOTRIENOS

Estes fármacos foram considerados eficazes para o tratamento da rinite alérgica numa meta-análise de 2014, melhorando os sintomas nasais e oculares, e assim, a qualidade de vida dos doentes.⁶⁷ Porém, não existem informações sobre o seu uso na rinite alérgica na gravidez.

Extrapolando dados científicos de estudos sobre a asma, o montelucaste tem um bom perfil de segurança, com a categoria 'B' da FDA. Esta é uma terapia a considerar, especialmente em doentes com asma e rinite alérgica concomitantes, e nos doentes que tenham dificuldade em aderir aos regimes de tratamento com medicação tópica nasal.

IMUNOTERAPIA

A imunoterapia específica para alergénios (hipossensibilização ou dessensibilização) baseia-se na exposição repetida do indivíduo a um alergénio, a fim de induzir um estado de tolerância imunológica.

Geralmente é usado em doentes que não respondem à evicção dos alergénios, corticosteróides nasais e anti-histamínicos. É menos eficaz em doentes com um amplo espectro de alergénios, que por sua vez é uma situação comum, o que limita a sua utilidade.³⁴

Algumas reações sistémicas à imunoterapia podem ocorrer em até 10% dos doentes, embora estas sejam complicações geralmente leves.⁶⁸

Por conseguinte, existem uma série de relatos de casos de mulheres grávidas que usaram a imunoterapia durante a gravidez para o tratamento da rinite alérgica e asma, sem quaisquer resultados adversos relatados.⁶⁹

Comparando grávidas que receberam imunoterapia com alergénios inalados, com mulheres grávidas alérgicas não tratadas por imunoterapia e em relação à população geral, mostrou-se não existir um aumento de complicações maternas ou fetais na população sujeita a imunoterapia.⁷⁰

Devido ao dano potencial que poderia resultar de uma reação anafilática, o início da imunoterapia na gravidez não é recomendado, no entanto, a gravidez não é considerada uma contraindicação à continuação da imunoterapia.^{71,72}

CONCLUSÃO

Embora o tema da rinite na gravidez não seja ainda muito estudado e discutido na comunidade científica, é importante ter-se a noção que é muito frequente na mulher grávida, pelo que a ida à consulta de otorrinolaringologia é bastante comum.

O objetivo desta revisão sistemática foi dar a entender ao clínico as complicações que a doença tem na grávida, assim como a melhor solução terapêutica a dar, sendo que a rinite gravídica é geralmente auto-limitada e desaparece após o parto.⁷³

Nos casos em que é necessária uma maior intervenção, a terapêutica não farmacológica é aquela que deve ser iniciada em primeiro plano, dado que grande parte dos sintomas podem ser minimizados, e até eliminados através desta.

Porém, existem situações em que os sintomas subsistem após estas primeiras medidas. Nestes casos, de modo a melhorar a qualidade de vida da grávida e evitar possíveis complicações fetais, deve ser iniciada terapia farmacológica.

Dentro das várias opções disponíveis para a rinite gravídica, os corticosteróides nasais, pela sua eficácia comprovada, pelo seu perfil de segurança e pelas atuais *guidelines* recomendarem o seu uso, deve ser considerado como primeira linha no tratamento sintomático.

Os anti-histamínicos são também fármacos muito eficazes e com elevado perfil de segurança, podendo ser utilizados como coadjuvantes dos corticosteróides ou como segunda linha no tratamento.

Caso nenhum destes tratamentos provoque alívio sintomático significativo na grávida, ainda existem outras opções terapêuticas válidas a considerar, como descongestionantes tópicos nasais, cromoglicato de sódio ou inibidores dos leucotrienos.

Assim, esta revisão sistemática procurou dar a conhecer os principais riscos que a rinite na gravidez pode ter a nível fetal e na grávida. Tentou ainda elucidar um pouco mais sobre a sua provável etiologia, embora ainda não se consiga determinar qual a principal causa para a ocorrência da rinite gravídica.

Por fim, tentou compilar a melhor informação para que o seu tratamento seja menos dúbio, tanto para o médico como para a grávida, e deste modo, fornecer melhor alívio sintomático, resultando numa melhor qualidade de vida.

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer à minha família, que me deu o apoio e força essencial em todos os momentos da minha etapa até aqui. E com família digo a minha de sangue, nomeadamente Pai e Mãe, mas também aquela que ganhei ao longo dos anos, a minha namorada e os meus amigos, nomeadamente os crocodilos, heróis fiéis de escama verde.

Gostaria ainda de agradecer ao professor Óscar Dias por toda a atenção e disponibilidade que teve em responder a toda e qualquer dúvida que me apareceu neste percurso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Schoenwetter WF, Dupclay L, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL (2004). "Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis.". *Curr Med Res Opin.* 20 (3): 305–17.
- [2] Settupane, R. A., & Charnock, D. R. (2007). Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clinical allergy and immunology*, 19, 23-34.
- [3] Scadding G. (2008). Allergic Rhinitis, Glesson M. *ScottBrown's Otolaryngology, Head and Neck Surgery.* 7th ed. London, Hodder Arnold, 1386-1407.
- [4] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR; et al. (2015). "Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary.". *Otolaryngol Head Neck Surg.* 152 (2): 197–206. PMID 25645524
- [5] Schatz, M., & Zeiger, R. S. (1988, September). Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. In *Allergy and Asthma Proceedings* (Vol. 9, No. 5, pp. 545-554). OceanSide Publications, Inc.
- [6] Incaudo GA, Takach P. (2006). The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 26, 137–154
- [7] De Gennaro, M. S., Serrano, F. S., & Máspero, J. F. (2017). Pharmacologic Management of Allergic Rhinitis During Pregnancy. *Current Treatment Options in Allergy*, 4(1), 54-61.
- [8] Keleş, N. (2004). Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *American journal of rhinology*, 18(1), 23-28.
- [9] Ellegård, E., & Karlsson, G. (1999). Nasal congestion during pregnancy. *Clinical Otolaryngology*, 24(4), 307-311.
- [10] Ellegård, E., Hellgren, M., Torén, K., & Karlsson, G. (2000). The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecologic and obstetric investigation*, 49(2), 98-101.
- [11] Toppozada, H., Michaels, L., Toppozada, M., El-Ghazzawl, I., Talaat, M., & Elwany, S. (1982). The human respiratory nasal mucosa in pregnancy. *The Journal of Laryngology & Otology*, 96(7), 613-626.
- [12] Hamano, N., Terada, N., Maesako, K. I., Ikeda, T., Fukuda, S., Wakita, J., ... & Konno, A. (1998). Expression of histamine receptors in nasal epithelial cells and

endothelial cells—the effects of sex hormones. *International archives of allergy and immunology*, 115(3), 220-227.

[13] Haeggström, A., Östberg, B., Stjerna, P., Graf, P., & Hallen, H. (2000). Nasal mucosal swelling and reactivity during a menstrual cycle. *Orl*, 62(1), 39-42.

[14] Schatz, M. and Zeiger, R.S. (1988), *Allergy Proc* 9, 545–554

[15] Farr, S. A., Banks, W. A., & Morley, J. E. (2000). Estradiol potentiates acetylcholine and glutamate-mediated post-trial memory processing in the hippocampus. *Brain Research*, 864(2), 263-269.

[16] III Consenso Brasileiro sobre Rinites (consultado em 12/02/2018), disponível em http://www.aborlccf.org.br/consensos/Consenso_sobre_Rinite-SP-2014-08.pdf

[17] Ellegård, E. K. (2004). Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 26(3), 149-159.

[18] Eriksson, L., Frankenne, F., Eden, S., et al. (1989), *Br J Obstet Gynaecol* 96, 949–953

[19] Igout, A., Frankenne, F., L’Hermite-Baleriaux, M., et al. (1995), *Growth Regul* 5, 60–65.

[20] Skinner, D. W., & Richards, S. H. (1988). Acromegaly—the mucosal changes within the nose and paranasal sinuses. *The Journal of Laryngology & Otology*, 102(12), 1107-1110.

[21] Somoskövi, Á., Bártfai, Z., Tamási, L., Kocsis, J., Puhó, E., & Czeizel, A. E. (2007). Population-based case–control study of allergic rhinitis during pregnancy for birth outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 131(1), 21-27.

[22] Hu, F.B., Willett, W.C., Colditz, G.A., et al. (1999), *Am J Epidemiol* 150, 806–816

[23] Izci, B., Martin, S. E., Dundas, K. C., Liston, W. A., Calder, A. A., & Douglas, N. J. (2005). Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and pre-eclamptic women. *Sleep medicine*, 6(2), 163-169.

[24] Loube, I. M. D., Poceta, J. S., Morales, M. C., Peacock, D. M. M., & Mitler, M. M. (1996). Self-reported snoring in pregnancy: association with fetal outcome. *Chest*, 109(4), 885-889.

[25] Franklin, K. A., Holmgren, P. A., Jonsson, F., Poromaa, N., Stenlund, H., & Svanborg, E. (2000). Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *CHEST Journal*, 117(1), 137-141.

[26] Ayırım, A., Keskin, E. A., Ozol, D., Onaran, Y., Yıldırım, Z., & Kafali, H. (2011). Influence of self-reported snoring and witnessed sleep apnea on gestational hypertension and fetal outcome in pregnancy. *Archives of gynecology and obstetrics*, 283(2), 195-199.

- [27] Louis, J. M., Auckley, D., Sokol, R. J., & Mercer, B. M. (2010). Maternal and neonatal morbidities associated with obstructive sleep apnea complicating pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(3), 261-e1.
- [28] Bourjeily, G., Raker, C. A., Chalhoub, M., & Miller, M. A. (2010). Pregnancy and fetal outcomes of symptoms of sleep-disordered breathing. *European Respiratory Journal*, 36(4), 849-855.
- [29] Perez-Chada D, Videla AJ, O'Flaherty ME, et al. (2007). Snoring, witnessed sleep apnoeas and pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 86, 788–792.
- [30] Ursavas, A., Karadag, M., Nalci, N., Ercan, I., & Gozu, R. O. (2008). Self-reported snoring, maternal obesity and neck circumference as risk factors for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Respiration*, 76(1), 33-39.
- [31] Lundberg, J. O. N., Farkas-Szallasi, T., Weitzberg, E., Rinder, J., Lidholm, J., Ånggård, A., & Alving, K. (1995). High nitric oxide production in human paranasal sinuses. *Nature medicine*, 1(4), 370.
- [32] Schatz M, and Zeiger RS. (1990). Treatment of asthma and allergic rhinitis during pregnancy. *Annals of Allergy*, 65, 427–429.
- [33] Stroud, R. H., Wright, S. T., & Calhoun, K. H. (1999). Nocturnal nasal congestion and nasal resistance. *The Laryngoscope*, 109(9), 1450-1453.
- [34] Khan, N. U., & Begum, K. S. (2017). Allergic Rhinitis during Pregnancy-an Update of Management. *Medicine Today*, 28(2), 83-88.
- [35] Garavello, W., Somigliana, E., Acaia, B., Gaini, L., Pignataro, L., & Gaini, R. M. (2010). Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *International archives of allergy and immunology*, 151(2), 137-141.
- [36] Namazy, J. A., & Schatz, M. (2014). Diagnosing rhinitis during pregnancy. *Current allergy and asthma reports*, 14(9), 458.
- [37] Tomooka, L. T., Murphy, C., & Davidson, T. M. (2000). Clinical study and literature review of nasal irrigation. *The Laryngoscope*, 110(7), 1189-1193.
- [38] Turnbull, G. L., Rundell, O. H., Rayburn, W. F., Jones, R. K., & Pearman, C. S. (1996). Managing pregnancy-related nocturnal nasal congestion. The external nasal dilator. *The Journal of reproductive medicine*, 41(12), 897-902.
- [39] Eccles, R. (2000). Nasal airflow in health and disease. *Acta otolaryngologica*, 120(5), 580-595.
- [40] Scialli, A. R., & Lione, A. (1998). Pregnancy effects of specific medications used to treat asthma and immunological diseases. *LUNG BIOLOGY IN HEALTH AND DISEASE*, 110, 157-228.
- [41] FDA Fundamentals, [Consultado em 19/11/2017], disponível em <https://www.fda.gov/AboutFDA/Transparency/Basics/ucm192695.htm>

- [42] Blaiss, M. S. (2003). Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 90(6), 16-22.
- [43] Yau, W. P., Mitchell, A. A., Lin, K. J., Werler, M. M., & Hernández-Díaz, S. (2013). Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *American journal of epidemiology*, 178(2), 198-208.
- [44] Werler, M. M., Mitchell, A. A., & Shapiro, S. (1992). First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology*, 45(4), 361-367.
- [45] Facts about Gastroschisis, [consultado em 28/11/2017], disponível em <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/images/gastroschisis-web.jpg>
- [46] Källén, B. A., & Olausson, P. O. (2006). Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(2), 480-485.
- [47] Schatz, M., Zeiger, R. S., Falkoff, R., Chambers, C., Macy, E., & Mellon, M. H. (2014). Asthma and allergic diseases during pregnancy. In *Middleton's Allergy* (Eighth Edition) (pp. 951-969).
- [48] Cottle, M. K. W., Van Petten, G. R., & van Muyden, P. (1982). Effects of phenylephrine and sodium salicylate on maternal and fetal cardiovascular indices and blood oxygenation in sheep. *American journal of obstetrics and gynecology*, 143(2), 170-176.
- [49] Rayburn, W. F., Anderson, J. C., Smith, C. V., Appel, L. L., & Davis, S. A. (1990). Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of a long-acting intranasal decongestant. *Obstetrics & Gynecology*, 76(2), 180-182.
- [50] Horak, F., Stübner, U. P., Zieglmayer, R., & Harris, A. G. (2002). Effect of desloratadine versus placebo on nasal airflow and subjective measures of nasal obstruction in subjects with grass pollen-induced allergic rhinitis in an allergen-exposure unit. *Journal of allergy and clinical immunology*, 109(6), 956-961.
- [51] Schatz, M., & Petitti, D. (1997). Antihistamines and pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 78(2), 157-159.
- [52] Källén, B. (2002). Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 11(3), 146-152.
- [53] Global Allergy Rhinitis Drugs Market 2016 (consultado em 22/01/2018), disponível em <https://www.businesswire.com/news/home/20170518006183/en/Global-Allergy-Rhinitis-Drugs-Market-2017-2021-Market>
- [54] Wallace, D. V., Dykewicz, M. S., Oppenheimer, J., Portnoy, J. M., & Lang, D. M. (2017). Pharmacologic Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis: Synopsis of Guidance From the 2017 Joint Task Force on Practice Parameters. *Annals of internal medicine*, 167(12), 876-881.

- [55] Park-Wyllie, L., Mazzotta, P., Pastuszak, A., Moretti, M. E., Beique, L., Hunnisett, L., ... & Diav-Citrin, O. (2000). Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*, 62(6), 385-392.
- [56] Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. (1998). *Drugs in Pregnancy and Lactation - a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkens.
- [57] Scadding, G. K. (2002). Safety of intranasal steroids. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*.
- [58] Weiner, J. M., Abramson, M. J., & Puy, R. M. (1998). Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *Bmj*, 317(7173), 1624-1629.
- [59] Adams, R. J., Fuhlbrigge, A. L., Finkelstein, J. A., & Weiss, S. T. (2002). Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(4), 636-642.
- [60] Crystal-Peters, J., Neslusan, C., Crown, W. H., & Torres, A. (2002). Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(1), 57-62.
- [61] Bérard, A., Sheehy, O., Kurzinger, M. L., & Juhaeri, J. (2016). Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(1), 97-104.
- [62] Namazy, J. A., & Schatz, M. (2016). The safety of intranasal steroids during pregnancy: A good start. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(1), 105.
- [63] Gluck, P. A., & Gluck, J. C. (2005). A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide. *Current medical research and opinion*, 21(7), 1075-1084.
- [64] Ellegård, E. K., Hellgren, M., & Karlsson, N. G. (2001). Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clinical Otolaryngology*, 26(5), 394-400.
- [65] Brogden, R. N., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1974). Sodium cromoglycate (cromolyn sodium): A review of its mode of action, pharmacology, therapeutic efficacy and use. *Drugs*, 7(3-4), 164-282.
- [66] Wilson J. (1982). Use of sodium cromoglycate during pregnancy. *Journal Pharmaceutical and Medical Research*, 8, 45-51.
- [67] Lu, Y., Yin, M., & Cheng, L. (2014). Meta-analysis of leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of allergic rhinitis.
- [68] Bousquet, J., Lockey, R., Malling, H. J., Alvarez-Cuesta, E., Canonica, G. W., Chapman, M. D., ... & Goldstein, R. J. (1998). Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Annals of allergy, asthma & immunology*, 81(5), 401-405.

[69] Gilbert, C., Mazzotta, P., Loebstein, R., & Koren, G. (2005). Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis. *Drug safety*, 28(8), 707-719.

[70] Dombrowski, M. P., & Schatz, M. ACOG Committee on Practice Bulletins–Obstetrics (2008) ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 111, 457-464.

[71] Piette, V., Daures, J. P., & Demoly, P. (2006). Treating allergic rhinitis in pregnancy. *Current allergy and asthma reports*, 6(3), 232-238.

[72] Shaikh WA. (1993). A retrospective study on the safety of immunotherapy in pregnancy. *Clinical & Experimental Allergy*, 23, 857-860.

[73] Elisa Pedro (consultado em Março 2018). *Alergia e Gravidez. Leituras Recomendadas da Cadeira de Otorrinolaringologia- Imuno-Alergologia* 77, 2.