

Prémio Formação em Pneumologia 2006¹

Pulmonology Training Award 2006

Inês A C Gonçalves Marcos²

Pulmão e gravidez

Pregnancy and lungs

Recebido para publicação/received for publication: 06.12.10

Aceite para publicação/accepted for publication: 06.12.19

Resumo

A patologia respiratória é relativamente frequente durante a gravidez. Um terço das grávidas sofrem exacerbação da asma. O tromboembolismo pulmonar é cerca de 5 vezes mais frequente na gravidez. As pneumonias bacterianas, virais e fúngicas são mal toleradas pela grávida, provocando significativa morbilidade materno-fetal, insuficiência respiratória, baixo peso ao nascer ou prematuridade. A tuberculose, se não for tratada, pode aumentar em 4 vezes a mortalidade materna e em 9 vezes o parto pré-termo. A gravidez está contra-indicada em mulheres com fibrose quística e função pulmonar grave. Apesar dos progressos terapêuticos, a hipertensão pulmonar continua a estar associada a valores superiores a 30% de morbilidade e mortalidade materno-fetal. Aproximadamente 1 em 1000-1500 gravidezes é complicada por neoplasia maligna materna. O cancro do pulmão nas grávidas coloca desafios terapêuticos importantes devido às elevadas taxas de mortalidade.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (2): 213-238

Palavras-chave: Pulmão, gravidez, alterações fisiológicas, complicações pulmonares.

Abstract

Respiratory pathology can be relatively frequent during pregnancy. One third of pregnant woman may experience worsening of their asthma condition. Pulmonary tromboembolism is 5 times more frequent in pregnancy. Bacterial, viral and fungal pneumonias are badly tolerated during pregnancy, provoking mother-foetal morbidity, respiratory insufficiency, low born-weight or prematurity. Non-treated tuberculosis may increase maternal mortality and preterm birth by 4 and 9 times respectively. Pregnancy is counter-indicated in women with cystic fibrosis and severe pulmonary function. Despite therapeutic progresses already made, pulmonary hypertension is associated to over 30% of mother-foetal morbidity and mortality. Approximately 1 in 1,000-1,500 pregnancies is affected by mother cancer. High rates of lung cancer morbidity in women bring new and important challenges to therapy.

Rev Port Pneumol 2007; XIII (2): 213-238

Key-words: Pregnancy, lung, physiological changes, pulmonary complications.

¹ Patrocínio: GlaxoSmithKline.

² Interna do 5.º ano de Pneumologia.

Orientador de Formação: Dr. João Valença Rodrigues, Assistente Graduado de Pneumologia.

Director do Serviço de Pneumologia: Dr. Renato Sotto-Mayor

Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa

Introdução

As alterações mecânicas, bioquímicas e imunológicas que ocorrem na gravidez podem conduzir ao desencadeamento ou à exacerbação de patologias respiratórias, tornando-as mais frequentes nesta população específica. A prevalência de grávidas internadas nas unidades de cuidados intensivos varia entre 100 e 900 por 100 000 gestações. No ano 2000, a mortalidade situou-se entre as 6 e as 24 mortes por 100 000 nados-vivos nos países industrializados, número que nos países não industrializados aumenta substancialmente para cerca de 55 a 920/100 000 nados-vivos.¹ Segundo um inquérito realizado no Reino Unido entre 1994 e 1996, cerca de 54% das causas directas de mortalidade materna são devidas a patologia pulmonar.²

Ao longo deste trabalho, serão abordadas as patologias responsáveis mais frequentemente por complicações respiratórias na gravidez, nomeadamente a asma brônquica, tromboembolismo pulmonar, embolia pulmonar não trombotica, patologia infecciosa, assim como as que necessitam de cuidados especializados, como a hipertensão pulmonar, a fibrose quística e o transplante pulmonar. Analisa-se a problemática do tabaco durante a gravidez e uma das suas consequências, a neoplasia pulmonar, em crescimento nos últimos anos. É apresentada ainda a estatística de internamentos de grávidas, da unidade dos cuidados intensivos respiratórios do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, nos últimos quinze anos.

Alterações fisiológicas

Alterações funcionais e ventilatórias

Os níveis elevados de progesterona durante a gravidez estimulam o centro respiratório, contribuindo para inspirações mais profun-

das. A ventilação por minuto eleva-se 40%. Esta subida deve-se sobretudo ao aumento de 500 a 700 ml do volume corrente, uma vez que a frequência respiratória (FR) mantém-se inalterada (volume minuto = volume corrente \times FR).^{2,3,4} O volume residual e o volume de reserva expiratória estão diminuídos em cerca de 200 a 300 ml, respectivamente, contribuindo também para a diminuição da capacidade funcional residual em aproximadamente 500 ml.

Na fase final da gravidez, a capacidade vital e a capacidade inspiratória podem aumentar 100 a 200 ml e 300 ml, respectivamente. Na gravidez, a capacidade pulmonar total está diminuída, devido à redução do volume residual.^{3,4} Estas alterações conduzem a um aumento do consumo basal de oxigénio de 20 para 40 ml/min, verificado sobretudo na segunda metade da gravidez. Os valores preditivos de VEMS e VEMS/CVF mantêm-se inalterados, mas a resistência das vias aéreas aumenta, provavelmente pela acção do sistema nervoso autónomo sob o aparelho respiratório.⁵

A partir do final do segundo trimestre da gravidez, a difusão de CO diminui ligeiramente.

Alterações gasométricas

O aumento do volume/minuto contribui para a diminuição do valor da PaCO₂ para valores próximos de 30 mmHg. Esta alcalose respiratória é compensada pelo aumento da excreção renal do bicarbonato. Os valores do bicarbonato na gravidez situam-se nos 19-20 mEq/L.^{3,4,7}

A PaO₂ permanece dentro dos valores normais, mas diminui da posição sentada para a supina.^{5,8}

A dispneia verificada na gravidez é atribuída à hiperventilação alveolar, à maior necessidade de eliminar o CO₂ e também às altera-

ções anatómicas verificadas ao nível do tórax. É crucial o despiste de patologia concomitante, se a dispneia estiver associada a outra sintomatologia.

Alterações anatómicas

O aumento do útero resulta no aumento máximo de 2,1 cm do diâmetro transversal da caixa torácica e na elevação de 4 cm do nível do diafragma detectada na radiografia do tórax.² A função do diafragma mantém-se inalterada.

Asma brônquica

A asma brônquica é a patologia pulmonar mais frequente na gravidez, afectando 7 a 10% das mulheres em idade fértil.⁸ Num estudo realizado nos EUA entre 1997 e 2001, verificou-se que 3,7 a 8,4% das mulheres grávidas tinham asma, correspondendo a um aumento de 3,2% desde o período 1988-1994.¹⁰

Um terço das asmáticas melhoram durante a gravidez, outro terço mantém-se controlada e o restante piora.

Desde 1970, têm sido elaborados vários estudos para a análise da influência da gravidez na asma e o comportamento da asma na gravidez. Os resultados dos estudos têm sido contraditórios. No entanto, é unânime que a asma constitui um factor de risco para a gravidez e que esta influencia a asma. Ao longo deste anos, vários autores analisaram algumas das potenciais consequências materno-infantis provocadas pela asma, designadamente o baixo peso à nascença, prematuridade, malformações congénitas, baixo índice de Apgar à nascença, mortalidade perinatal, hiperemese, hemorragia e pré-eclâmpsia.

A mortalidade materna ocorre sobretudo nos casos de exacerbação grave da asma brônquica (aumentando substancialmente quando a asma requer ventilação invasiva) e nas complicações da asma brônquica, como por exemplo pneumotórax, pneumomediastino, *cor pulmonale* agudo, arritmia cardíaca e fadiga muscular.

Mecanismos do efeito da asma sobre o feto

A asma não controlada pode ser potencialmente perigosa para a mulher grávida e para o feto. A reduzida capacidade funcional residual e o aumento do *shunt* torna a grávida asmática mais susceptível de desenvolver hipoxia e hipoxemia.⁴

As consequências materno-fetais são o baixo peso à nascença, prematuridade, malformações congénitas, aborto espontâneo, placenta *praevia* e pré-eclâmpsia. A oxigenação fetal pode ser seriamente comprometida, mesmo antes do aparecimento de sintomas e sinais de doença materna grave. A PaO_2 materna < 60 mm Hg ou $\text{sat O}_2 < 90\%$ associam-se a hipoxia fetal¹¹, daí a importância de um correcto e agressivo tratamento de todas as grávidas com exacerbação de asma brônquica.⁴

A subjectividade da gravidade da asma por parte da grávida nem sempre se correlaciona com a medição objectiva da função pulmonar ou ventilatória. A análise da gasometria arterial é uma avaliação objectiva da oxigenação materna, ventilação e equilíbrio ácido-base. A exacerbação da asma brônquica pode levar a uma hiperventilação, com descompensação da alcalose respiratória e resultante hipoxia para o feto. A acidose respiratória surge quando $\text{PaCO}_2 > 28-32$ mmHg, o que pode dificultar a remoção de CO_2 do feto.

O *peak expiratory flow* correlaciona-se bem com o VEMS e pode ser facilmente medido por um *peak flow meters* portátil. Se as gestantes com VEMS de 60-80% estão expostas a um risco maior de complicações durante a gravidez, um VEMS < 60% representa um risco ainda mais significativo¹². Nestes casos, as grávidas devem medir o seu *peak flow* duas vezes ao dia, para reajuste da medicação. A terapêutica correcta ajuda a manter uma oxigenação materna eficaz com $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg e saturação de $\text{O}_2 \geq 95\%$.

O uso de corticóides inalados protege a mãe e o feto contra os efeitos nefastos de uma asma não controlada, mas o uso de corticóides orais poderá estar associado ao aumento do risco de parto pré-termo.^{10,12} Nas grávidas asmáticas que tiveram pelo menos uma exacerbação da asma ou que necessitaram de terapêutica de urgência, o peso dos recém-nascidos diminui comparativamente com o das grávidas que se mantiveram controladas.¹²

Efeito da gravidez sobre a asma

Desde 1967 até aos nossos dias, têm sido realizados vários estudos¹⁰ para a análise do efeito da gravidez sobre a asma, em relação ao tipo e frequência da sintomatologia, à necessidade de medicação de urgência, hospitalizações, alterações espirométricas e influência do sexo da criança.^{10,4} Os resultados foram muito díspares no que diz respeito à melhoria, estabilização ou agravamento da asma durante a gestação.

Os mecanismos que contribuem para as alterações da asma durante a gravidez não estão devidamente esclarecidos. No entanto, alguns factores podem ser relevantes, como o aumento significativo dos monócitos na circulação materna; a alteração da função imune (aumento da relação Th2/Th1);

o aumento das hormonas maternas circulantes (cortisol, estradiol, progesterona); a alteração da resposta dos β_2 adreno-receptores; a interrupção da medicação e a gestação de feto feminino. Este último factor é considerado importante, mas ainda necessita de futuras investigações. O risco de exacerbação da asma aumenta muito com as cesarianas, em comparação com os partos vaginais.¹⁰

Tratamento da asma

O controlo da asma é essencial para uma gravidez sem complicações. É fundamental a educação da gestante no sentido de cumprir a terapêutica e evitar os factores desencadeantes.

Os principais factores de risco de exacerbação da asma na gravidez são a asma grave, a interrupção da terapêutica com corticóides inalados, as infecções virais e o consumo do tabaco.¹²

Após o primeiro trimestre, a vacina da gripe pode e deve ser administrada.

As revisões recentes e recomendações acerca da terapêutica da asma na gravidez sugerem terapêutica similar para a mulher grávida e não grávida.¹¹ Geralmente, o esquema terapêutico é mantido durante o trabalho de parto e o parto. A oxigenação constitui um objectivo fundamental na mulher grávida, subjacente a qualquer plano terapêutico.¹⁴ Os corticóides inalados e os β_2 agonistas inalados de acção curta (preferência para o salbutamol) e longa não revelam quaisquer riscos obstétricos. O *peak flow* é medido na admissão da grávida e de forma sequencial após a terapêutica em casos de grávidas com sintomatologia.

A teofilina é um fármaco eficaz, mas considerado de 3.ª linha no tratamento durante a

gravidez, uma vez que atravessa a placenta e requer monitorização sérica, devido às potenciais toxicidades (ex: náuseas, vômitos, taquiarritmia e convulsões). Pode ainda agravar ou desencadear o refluxo gastroesofágico, com agravamento da sintomatologia asmática. Em relação à corticoterapia sistémica, dever-se-á dar preferência à prednisolona, por esta não atravessar tão facilmente a placenta.¹³

A imunoterapia, quando indicada, pode ser continuada, mas não iniciada na gravidez. O seu início associa-se a um risco não desprezível de anafilaxia, como verificado na população em geral¹¹.

Se, durante a gravidez, a função pulmonar declinar, apesar da terapêutica agressiva, há indicação para entubação endotraqueal precoce e ventilação mecânica.⁴

Na escolha do analgésico para o parto, deve dar-se preferência a um narcótico que não liberte histamina, como é o caso do fentanil, em vez da meperidina ou da morfina. A anestesia epidural é preferida em relação à anestesia geral, já que a entubação traqueobrônquica pode desencadear broncospasmo grave.

A prostaglandina E2 ou E1 e outros uterotónicos podem ser usados em vez das prostaglandinas F2 α . Estas últimas estão associadas a um risco significativo de broncospasmo em doentes asmáticos.^{4, 11}

Segundo as orientações da *America Academy of Pediatrics Committee on Drug 1989; Asthma and Pregnancy Report 1993*, a prednisolona, teofilina, anti-histamínicos, corticóides inalados, β_2 agonistas e cromoglicato de sódio não estão contra-indicados durante a amamentação. A teofilina e a histamina são excretadas no leite materno, podendo causar irritação e sonolência, respectivamente.

Tromboembolismo pulmonar (TEP)

O TEP é aproximadamente cinco vezes mais frequente na mulher grávida e no puerpério, do que na mulher não grávida da mesma idade.^{2,6,15} É a principal causa de morbidade e mortalidade não obstétrica. No Reino Unido, o TEP é responsável por 33% de todas as mortes maternas, e 50% destas ocorrem no primeiro trimestre da gravidez.¹⁶ Por ser uma situação mais frequente na gravidez, o grau de suspeição clínica é maior. No entanto, menos de 5% dos casos suspeitos se confirmam *a posteriori*, pois os sinais de TEP perdem a sua especificidade na gravidez.

A confirmação do diagnóstico é pertinente, já que o quadro pode ser fatal se não for tratado e a terapêutica anticoagulante não é isenta de riscos. Coloca-se ainda a problemática da profilaxia nas futuras gravidezes e contra-indicação do uso de anticoncepcionais orais. A estase venosa é um factor de risco constante. O aumento da distensibilidade e da capacitância venosas são alterações fisiológicas evidentes logo no primeiro trimestre da gravidez, devido aos elevados níveis de estrogénios. A compressão da veia cava pelo útero grávido contribui também para a estase venosa. Entre outros factores de risco frequentemente presentes, referem-se cesariana, idade materna avançada, repouso prolongado no leito, insuficiência venosa, sépsis, gravidez gemelar, obesidade, diabetes *mellitus* pré ou gestacional (risco aumentado de 2,7 para TEP), hábitos tabágicos e trombofilias hereditárias ou adquiridas^{17,18}.

Durante toda a gravidez, existe um estado de hipercoagulabilidade que persiste até 4 a 6 semanas depois do parto.¹⁶ Os factores de coagulação, como o fibrinogénio, o factor Von Willebrand e o factor VIII aumentam

significativamente na segunda metade da gravidez. Em sentido contrário, os factores inibidores da coagulação diminuem, como por exemplo a proteína S (os níveis de proteína C permanecem inalterados). A resistência à proteína C activada ou factor de Leiden aumenta e há uma redução da actividade fibrinolítica (aumento dos níveis do inibidor do activador do plasminogénio -1 e 2)¹⁵. As gestantes com défice de antitrombina e presença de anticorpos antifosfolipídicos têm um risco acrescido de fenómenos tromboembólicos durante e logo após a gestação. As grávidas com antecedentes pessoais ou familiares de TEP ou complicações na gravidez, como abortos de repetição, atraso de crescimento intra-uterino, pré-eclâmpsia grave, descolamento da placenta e morte fetal intra-uterina deverão ser alvo de despiste de trombofilias.¹⁹

A trombose venosa profunda (TVP) na gravidez afecta predominantemente o membro inferior esquerdo (aproximadamente 90%),¹⁶ devido em parte à compressão exercida pela artéria ilíaca direita sobre a veia ilíaca esquerda.¹⁵ A diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo quando a mulher grávida se encontra em decúbito dorsal é outro factor responsável. Aproximadamente 75% dos casos de TVP ocorrem antes do parto (50% a partir da 15.ª semana de gestação).¹⁶

Diagnóstico

O diagnóstico clínico de fenómenos tromboembólicos na gravidez apresenta algumas particularidades, não só porque as alterações fisiológicas interferem no diagnóstico clínico, laboratorial e imagiológico, como alguns meios auxiliares de diagnóstico expõem o feto a radiações ionizantes. A oncogenicidade e a teratogenicidade (malformações con-

génitas, atraso no crescimento e morte intra-uterina) são os potenciais efeitos das radiações sobre o feto, quando a dose for superior a 5 rad¹⁸. As recomendações existentes para o diagnóstico do TEP na grávida são em grande parte empíricas ou derivadas de extrapolações de estudos em doentes não grávidas.¹⁶

Os D-dímeros aumentam gradualmente durante a gravidez e o seu valor preditivo negativo não está avaliado nesta população.²⁰ A ecografia de compressão dos eixos venosos (ECV) é um exame de primeira linha no diagnóstico de TVP na gravidez. A sensibilidade para a trombose proximal é de 97% (diminui consideravelmente nos vasos mais distais) e a especificidade é de 94%. A pletismografia de impedância pode ser uma alternativa diagnóstica, apresentando uma sensibilidade de 95% e uma especificidade de 96%. A venografia é um exame invasivo e está associada a doses significativas de radiações.¹⁸ O diagnóstico do TEP é difícil durante a gravidez, uma vez que os sintomas e sinais, como a taquipneia e a dispneia, estão frequentemente presentes.

A telerradiografia do tórax é normal em mais de 50% das grávidas com TEP, sendo eventualmente útil na pesquisa de sinais sugestivos de TEP e para excluir outras causas para a sintomatologia respiratória (dose fetal estimada (DFE) por exame: 0,00007 rad).

O ecocardiograma transtorácico e o eletrocardiograma têm interesse, já que podem fornecer sinais sugestivos de TEP, como a sobrecarga ventricular direita ou a visualização de trombos nas cavidades direitas e artérias pulmonares proximais.

A cintigrafia de ventilação-perfusão (CVP) é relevante para o diagnóstico de TEP. A dose fetal estimada da CVP é aproximadamente

0,215 rad, dependente do isótopo utilizado^{16,21} e mostra-se segura durante a gravidez, sobretudo se houver protecção abdominal. Nos EUA, a grande maioria dos centros imagiológicos (75%) utilizam uma dose reduzida ou mesmo metade da dose de radiações. Vários autores defendem que, se a cintigrafia de perfusão for normal, então a de ventilação pode ser dispensada e o diagnóstico de TEP seguramente excluído.^{15,22} Se a CVP for de alta probabilidade, deve fazer-se o diagnóstico de TEP. Uma CVP inconclusiva implica a realização de ECV seriados (inicial, a 7 e a 14 dias depois),^{16,23} antes de se excluir o diagnóstico de TVP, porque na gravidez a propagação dos trombos para os veias proximais se faz muito rapidamente ou muito mais lentamente do que na população geral.²⁴ A tomografia computadorizada helicoidal do tórax (DFE: 0,013 rad) pode ser uma alternativa.¹⁸ A angiografia pulmonar (DFE 0,05 rad) é um exame invasivo que na gravidez está a ser preterido em relação a tomografia computadorizada.

Terapêutica

A terapêutica do TEP/TVP deve assentar na segurança do anticoagulante para a mãe e feto, na eficácia do fármaco e na dose necessária durante a gravidez, parto e puerpério. Os cumarínicos estão contra-indicados durante a gravidez, por atravessarem a placenta e poderem causar hemorragias fetal e neonatal, descolamento da placenta e embriopatias (atraso mental, atrofia óptica, fenda palatina e labial e catarata), sobretudo após a 6.^a semana de gestação.

A heparina não fraccionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) mostram-se seguras. Não atravessam a placenta e não causam hemorragia fetal ou te-

ratogenicidade. Os riscos hemorrágicos são comparáveis aos da população geral.¹⁸ A hemorragia utero-placentária é um fenómeno raro, mas potencialmente grave.¹⁸

No episódio agudo, a grávida deve ser tratada com um *bolus* de 5000 a 10 000 U de heparina não fraccionada, seguida de perfusão de 18 U/kg. O aPTT deve ser monitorizado (1,5 a 2 vezes o valor basal). A HBPM deve iniciar-se cerca de 5 dias depois. A dose necessária para se obter uma anticoagulação adequada aumenta durante a gravidez (geralmente 10 a 20%), pelo que a monitorização dos níveis de anti-Xa é útil, mas apenas disponível em alguns centros especializados. A HBPM e a HNF devem ser descontinuadas cerca de 24 horas antes do parto induzido. No parto espontâneo, deve ser administrado sulfato de protamina, apesar de o risco hemorrágico não ser significativo.

Após o parto, deve iniciar-se varfarina e suspender-se a heparina quando o INR estiver em valores adequados (INR:2,5-3). Caso não haja história anterior de fenómenos tromboembólicos, a anticoagulação oral deve manter-se 3 meses. O uso por mais de 6 meses de heparina não fraccionada pode causar o aparecimento de osteopenia. Diversos autores advogam que o uso de suplementos de cálcio e vitamina D podem minimizar a osteopenia e a osteoporose.¹⁸ A HBPM é mais apropriada para a profilaxia, uma vez que está associada a um risco menor de trombocitopenia, hemorragia e osteoporose. Tanto a HBPM como os cumarínicos não são excretados no leite materno.

Se as grávidas não apresentarem história de trombofilias e o episódio prévio de TEP estiver associado a um factor de risco transitório, então o risco de recorrência do TEP é

relativamente baixo (estimativa entre 4 e 15%), o que não justifica profilaxia.⁶ A trombólise e a embolectomia são usados em casos extremos de *life-saving* de TEP maciço.²⁴

Embolia gasosa

A embolia gasosa pode ocorrer durante o trabalho de parto, no parto, nas manobras abortivas (sobretudo por sucção), na placenta *praevia* ou na colocação de cateter central.

O ar atravessa a circulação placentária em direcção à circulação venosa materna, com diminuição ou interrupção do débito ventricular direito, podendo ser acompanhado de dispneia, hipotensão, taquicardia, taquipneia, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita e morte. Se a quantidade de ar for diminuta, a embolia gasosa é transitória e autolimitada.

A grávida deve ser colocada em decúbito lateral esquerdo. Existem poucos casos descritos em que se utilizou oxigenoterapia hiperbárica com sucesso.¹

Embolia do líquido amniótico

A embolia de líquido amniótico é uma complicação rara (a incidência mundial varia entre 1/8000 a 1/80 000 nados-vivos) com uma elevada taxa de mortalidade que pode atingir os 80%.⁶ Aproximadamente 85% das puérperas sobreviventes são afectadas por sequelas neurológicas permanentes, insuficiências cardíaca e renal.²⁵ A embolia pode ocorrer durante o trabalho do parto, no pós-parto (até às 48 horas), cesariana, remoção da placenta, amniocentese e abortos no 1.º e 2.º trimestres. Alguns dos factores de riscos conhecidos são o traumatismo, a multipari-

dade, o uso de oxitocina, a idade materna e a idade gestacional avançada, o feto do sexo masculino e a cesariana.²⁵

As partículas celulares existentes no líquido amniótico entram na circulação através das veias endocervicais, causando obstrução das veias pulmonares com consequente vaso-espasmo e hipertensão pulmonar. A insuficiência do ventrículo esquerdo pode ocorrer, provavelmente devido a alterações humorais mediados por citocinas.⁶

A clínica varia desde um quadro confusional, agitação, hipoxia, hipotensão, sofrimento fetal, coagulação intravascular disseminada, edema pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória do adulto (SDRA), até ao colapso cardiovascular.¹ O diagnóstico baseia-se na apresentação do quadro clínico ou no aspirado de células escamosas fetais na circulação capilar materna, mas não é específico. O diagnóstico diferencial faz-se com tromboembolismo pulmonar, ruptura da placenta e choque séptico.

O tratamento consiste em manobras de ressuscitação, adequada ventilação e suporte inotrópico. Não existe uma terapêutica específica eficaz, mas alguns autores sugerem o uso de corticóides.⁶

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é caracterizada por uma elevação mantida da pressão (pressão média superior a 25 mm Hg em repouso e 30 mm Hg durante o exercício)^{26, 27} e das resistências das artérias pulmonares. A HP pode ser primária (HPP) ou secundária. A HPP é classificada como familiar ou esporádica. A forma familiar é uma doença autossómica dominante com penetrância reduzida. O gene responsável é o BMPR2

(*bone morphogenetic protein receptor tipo 2*), estando documentadas mais de 40 mutações diferentes. Este gene surge em 20% nas formas esporádicas e em 50-60% na familiar.²⁸ Curiosamente só 10 a 20% dos indivíduos portadores do BMPR2 apresentam HPP, o que sugere a importância de factores externos para a expressão da doença.

Os estudos histológicos e moleculares sugerem que uma proliferação anormal do endotélio e das células musculares lisas desempenham um papel fundamental na doença. Isso conduz a uma disfunção endotelial, com diminuição da síntese das prostaciclina e do óxido nítrico e uma sobreexpressão do endotélio, hipertrofia da média, trombose *in situ* e vasoconstricção.

As doenças da vasculatura pulmonar (ex: tromboembolia pulmonar crónica), defeitos cardíacos congénitos (ex: síndrome de Eisenmenger), doenças auto-imunes, doenças do aparelho respiratório, certos fármacos, como os anorexizantes (fumarato de aminorex, derivados da fenfluramina com risco 20 vezes superior)^{27, 29} ou drogas ilícitas (cocaína) são as etiologias da HP secundária mais frequentes.

A HPP é mais comum na idade fértil e, quando não tratada, tem prognóstico reservado com uma sobrevivência aos 5 anos estimada em 27-34%. Com suporte terapêutico, a sobrevivência tem vindo a aumentar para valores próximos de 54%.^{26, 30} Apesar dos progressos feitos na terapêutica, recomenda-se prevenir uma possível gravidez ou mesmo a sua interrupção devido às elevadas taxas de morbidade e mortalidade materna, que podem chegar a valores tão elevados como 30% para HPP e 50% para HP secundária.^{26, 30, 31, 32, 33} As alterações cardiovasculares e a tendência para fenómenos tromboembólicos são as

causas mais comuns de morbidade e mortalidade na gravidez e no pós-parto (sobretudo nas 72 horas pós-parto)²⁶. A dor, a ansiedade, a elevação dos níveis das catecolaminas e o aumento de 40% do volume sanguíneo durante a gravidez e no pós-parto imediato (devido a involução uterina) contribuem para o aumento do retorno venoso, da pressão do ventrículo direito e do débito cardíaco (30-50%).^{2, 32, 33} Nas gestantes com HP, estas alterações no volume e no débito cardíaco estão limitadas pelas resistências elevadas e fixas das artérias pulmonares, podendo precipitar uma insuficiência ventricular direita, levar à diminuição do débito cardíaco e ao desenvolvimento de choque cardiogénico.²⁶ A gravidez e o parto são muito mal tolerados em mulheres com HP grave com valores superior a 60 mm Hg e dilatação ventricular, conduzindo quase sempre à falência cardíaca direita.

O ecocardiograma transtorácico sobrestima a pressão sistólica da artéria pulmonar devido ao aumento do tamanho da veia cava, consequente ao aumento do volume sanguíneo na gravidez.

O cateterismo direito pode revelar sinais precoces de insuficiência cardíaca e apoiar a avaliação dos efeitos da terapêutica, mas não é isenta de riscos. Um índice cardíaco > a 4L/min, uma pressão da aurícula direita < 10 cm H₂O e uma resistência pulmonar < 1000 dyne s⁻¹ cm, medidos a partir da cateterização direita, são a favor de um melhor prognóstico.

Em grávidas com HP moderada a grave, recomenda-se a hospitalização a partir da 20.^a semana de gestação³³, com estreita monitorização cardiorrespiratória, adequado controlo da dor, oxigenoterapia, anticoagulação (heparina de baixo peso molecular), digitáli-

cos e diuréticos para manter a normovolemia. A redução da pré-carga no pós-parto imediato é benéfica para a estabilidade hemodinâmica. As causas de hipoxemia materna devem ser pesquisadas e tratadas, de modo a evitar o agravamento da HP.

O atraso no desenvolvimento intra-uterino, que ocorre em cerca de 33% dos casos, está associada a hipoxemia, cianose e hematócrito materno elevados. Cerca de 15 a 25% dos nascimentos são de termo e 55% de pré-termo.^{26,28}

Terapêutica

No pré e pós-parto, o uso de óxido nítrico inalado reduz a pressão arterial pulmonar, mas é mal tolerado por via inalatória. Pode ser responsável pela diminuição da agregação plaquetária, conversão da hemoglobina em meta-hemoglobinemia e possível formação de metabólitos tóxicos.

Desde 1980, novas terapêuticas têm sido desenvolvidas e utilizadas, com melhoria da qualidade de vida e do aumento da sobrevivência.^{26,30} A terapêutica precoce com epoprostenol ou iloprost (potentes vasodilatadores com acção antiagregante plaquetário e anti-remodeling) revela-se benéfica em mulheres que decidem prosseguir com a sua gravidez, apesar dos conhecidos riscos materno-infantis associados à HP.^{26,31} O epoprostenol administrado por via endovenosa (ev) apresenta um potente efeito vasodilatador e revela-se bastante eficaz durante a gestação e no pós-parto.^{32,34,35} É a única prostaciclina ev que mostra benefícios na sobrevivência dos doentes com HP em estudos controlados e randomizados.³⁵ Não está associada a malformações fetais ou atrasos no crescimento intra-uterino. No entanto, é um fármaco com uma semivida curta (2-5 min)

e que necessita de acesso venoso central. A hemorragia devido à inibição plaquetária e a hipotensão sistémica são os efeitos adversos mais frequentes. O epoprostenol inalado durante a gestação e parto pode revelar-se mais seguro (não se observam os efeitos adversos do epoprostenol ev) e eficaz na redução da pressão arterial pulmonar do que na forma ev ou do que o óxido nítrico inalado.³² Contribui também para a melhoria da qualidade de vida e tolerância ao exercício em grávidas com insuficiência da classe III do *New York Heart Association* (NYHA). O iloprost inalado (análogo sintético do epoprostenol) e o treprostinil subcutâneo (categoria B) são análogos mais estáveis das prostaciclinas. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o treprostinil para o tratamento da HPP em doentes na classe II-IV da NYHA.²⁶ Logo a partir da 8.ª semana de gestação, a introdução do iloprost inalado é bem tolerada, sem evidência de eventos adversos e defeitos congénitos do recém-nascido e, para além disto, aumenta as probabilidades de sobrevivência materna.³⁰ O iloprost inalado está aprovado na Europa para o tratamento da HPP de classe III da NYHA. A forma ev é eficaz e recomendável como terapêutica de primeira linha nos casos mais graves de HP (classe IV de NYHA)³⁰.

O bosentan é o primeiro antagonista dos receptores de endotelina aprovado para a terapêutica da HP pela FDA, mas o seu uso está contra-indicado na gravidez.

Edema pulmonar

Há factores extrínsecos e intrínsecos à própria gravidez que podem levar ao desenvolvimento de um quadro de edema pulmonar cardiogénico ou não cardiogénico.

Edema pulmonar cardiogénico

A existência de doenças cardíacas congénitas e/ou reumáticas podem não ser toleradas pela gravidez e culminarem em edema agudo do pulmão.

A cardiomiopatia *peripartum* é uma cardiomiopatia dilatada idiopática que pode ocorrer na gravidez.³⁶ É comum nos países não industrializados, com uma incidência de 10%, e apresenta-se como um quadro de insuficiência cardíaca congestiva no terceiro trimestre da gravidez ou até meses após o parto. A mortalidade pode atingir os 50%.

A retenção de sódio e água, que ocorre secundariamente à administração de oxitocina, pode precipitar o edema pulmonar na grávida, que se encontra com o seu volume sanguíneo aumentado devido às alterações fisiológicas próprias da gravidez.

Os tocolíticos (β -simpaticomiméticos) usados para inibir as contracções uterinas e o parto pré-termo podem causar edema pulmonar, com uma prevalência de 0,3 a 9%.^{31,36}

A exposição prolongada às catecolaminas, com conseqüente disfunção miocárdica (isquemia devido à taquicardia e arritmia) e aumento da permeabilidade capilar são os mecanismos fisiopatológicos que explicariam o quadro de edema pulmonar.

O diagnóstico é sobretudo clínico. O edema pulmonar cardiogénico, a embolia do líquido amniótico e a pneumonia de aspiração são os diagnósticos diferenciais a ter em conta. A interrupção da administração dos agonistas β -adrenérgicos, oxigenoterapia e diuréticos geralmente revertem rapidamente o quadro.^{1,6}

A disfunção miocárdica contribui também para o edema pulmonar associado à pré-eclâmpsia.

Edema pulmonar não cardiogénico

A SDRA continua a ser uma causa importante de mortalidade materna. Choque séptico, pneumonia de aspiração, *abruptio placentae*, hemorragia obstétrica, CID, patologia do trofoblasto, embolia do líquido amniótico, pielonefrite e síndrome de morte fetal podem induzir aumento da permeabilidade pulmonar.

O edema pulmonar também pode ocorrer devido à agressiva reposição de líquido para tratar a pré-eclâmpsia ou à diminuição da concentração de albumina sérica.

Malformações arteriovenosas

As malformações arteriovenosas (MAV) pulmonares são comunicações anómalas entre veias e artérias pulmonares. A maioria é de origem congénita ou familiar (doença Osler-Weber-Rendu), mas as adquiridas são causadas por doenças, como tuberculose, actinomicoses, xistossomíase, pós-cirurgias torácicas e traumas. Na gravidez, podem ser responsáveis por quadros de hemoptises maciças e/ou hemotórax. O aumento de incidência de ruptura das MAV é devido às alterações hemodinâmicas próprias da gravidez.

As MAV podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de *shunt* direita-esquerda, embolia paradoxal e infecções sistémicas. A sintomatologia aparece sempre que o *shunt* for superior a 20%.³⁷ A angiografia pulmonar é o *gold standard* na investigação diagnóstica. A ressonância magnética nuclear (RMN) também pode ser útil no diagnóstico. Até à introdução da embolização por cateterismo, a ressecção cirúrgica das lesões era o único tratamento curativo. Na gravidez, continua a preferir-se a cirurgia, dados os efeitos maléficos da radiação no feto e a potencial gravidade do quadro.

Pneumonia bacteriana

Nos EUA, a incidência de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é de cerca de 12/1000.⁴ Nas mulheres jovens, a percentagem é muito menor. Num estudo realizado em 75 000 grávidas num período de 5 anos, a incidência de pneumonia foi de 1/600.⁴ Na gravidez pode haver uma maior susceptibilidade às infecções, devido à diminuição da imunidade celular.¹ A atelectasia é comum no terceiro trimestre da gravidez, secundária à diminuição da capacidade residual funcional.² A pneumonia determina uma apreciável diminuição da capacidade ventilatória, o que é mal tolerada pela grávida. Está ocasionalmente associada a significativa morbidade materno-fetal (insuficiência respiratória, hospitalização, baixo peso ao nascer e prematuridade).^{1, 38}

Actualmente, a mortalidade materna situa-se perto de 2 % e a perinatal de 2,2 %.⁴

Na gravidez, as imunodeficiências, o uso de corticóides sistémicos, a anemia, a asma brônquica e os fármacos tocolíticos são os factores de risco conhecidos para o desenvolvimento da pneumonia. Dos vários estudos efectuados, os agentes infecciosos que mais frequentemente causam pneumonia na gravidez são *S pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*. A *Legionella pneumophila* pode ocasionalmente causar pneumonia na grávida e atingir gravidade extrema, como por exemplo choque séptico.⁴ A *Chlamydia psittaci* pode causar pneumonia na mãe e infecção fetoplacentária. Na pneumonia nosocomial, a infecção a gram-negativos é, tal como na população geral, mais frequente.

Em comparação com mulheres não grávidas, as grávidas infectadas com o vírus VIH são mais propensas a pneumonias bacteri-

nas recorrentes do que a pneumonias a *Pneumocystis carinii* (PPC).³⁹

Os dados existentes em relação às pneumonias na gravidez mostram que o diagnóstico e a terapêutica não diferem muito entre a grávida e a não grávida, com a ressalva da análise risco/benefício de algumas terapêuticas antibacterianas.

A telerradiografia do tórax com protecção abdominal é imprescindível na suspeita de pneumonia.

A decisão de internamento terá que ter em conta a presença concomitante de doenças crónicas, internamento prévio por pneumonia ou alteração do estado mental, sinais físicos, laboratoriais e imagiológicos de gravidade.⁴

A antibioterapia é geralmente empírica, tendo em conta os agentes etiológicos mais frequentes da PAC. Em casos não complicados, as penicilinas e os macrólitos são os antimicrobianos de primeira escolha (*American Thoracic Society*, 1993). Nas grávidas com patologia crónica e com suspeita de pneumonia, a *Staphylococcus* ou *Haemophilus influenzae*, a cefotaxime, ceftriaxone ou cefuroxime são os antimicrobianos de escolha. Os β -lactâmicos com inibidor da β -lactamase são outra escolha possível. A levofloxacina está aprovada no tratamento das pneumonias pneumocócicas resistentes a penicilina, inclusivamente em grávidas (FDA, 2000).

A administração da vacina antipneumocócica é recomendada pela *Advisory Committee on Immunization Practices* (1997) em grávidas imunocomprometidas, incluindo as infectadas com VIH ou doenças crónicas, como por exemplo diabetes *mellitus*, doença cardíaca, pulmonar, renal, anemia falciforme e asplenia.

Pneumonia de aspiração ou síndrome de Mendelson

O relaxamento do esfíncter gastroesofágico, a elevação da pressão intragástrica, a diminuição da motilidade gástrica com esvaziamento gástrico lento são factores que contribuem para a aspiração do conteúdo gástrico durante a gravidez e parto.⁴⁰ A prevalência é de 1-15/10 000. O diagnóstico é fundamentalmente clínico e radiológico. A clínica varia desde quadro de dispneia e broncospasmo ligeiro, hemorragia alveolar, até SDRA. O tratamento consiste na reperfusão da árvore brônquica, oxigenoterapia, broncodilatação, antibioterapia profiláctica e altas doses de corticóides, e ventilação invasiva nos casos mais graves (SDRA). A mortalidade pode atingir os 85%.

Pneumonia viral

Influenza

O vírus *influenza* da família dos *Orthomyxoviridae* é uma causa frequente de infecção respiratória aguda e é epidémico nos meses de Inverno.

Durante a pandemia da *influenza* em 1918-1919, a pneumonia afectou de forma grave as grávidas. A mortalidade materna foi de 27% com a infecção viral, atingindo os 50% em grávidas que desenvolveram pneumonia.⁴ Em 1957-1958, a pandemia também foi grave. No estado de Minnesota (EUA), metade das mulheres em idade fértil que morreram devido a infecção por *influenza* estavam grávidas.⁴¹ Nas últimas duas décadas, tem-se verificado uma diminuição significativa da mortalidade.

As hospitalizações por *influenza* aumentam cerca de 5 vezes nas grávidas no terceiro tri-

mestre, em comparação com as mulheres não grávidas. A pneumonia é a complicação mais comum. Clinicamente, é difícil distingui-la de uma pneumonia bacteriana. Quando ocorre uma sobreinfecção, os agentes mais comuns são os estreptococos e os estafilococos.

Se a *influenza* não resulta em viremia, a infecção transplacentária raramente ocorre. As consequências fetais variam, desde o aborto, malformações diversas, parto pré-termo, atraso no crescimento fetal e infecção pós-natal. As consequências são mais graves no primeiro trimestre.⁴¹

O tratamento da infecção viral faz-se com antipiréticos e repouso no leito. A terapêutica antiviral com amantadina e rimantadina é eficaz e reduz a gravidade da infecção quando administrada nas 48 horas após o aparecimento dos sintomas, mas são necessários estudos que comprovem a sua segurança na gravidez. A recomendação do *Centers for Disease Control and Prevention* (2000c) vai no sentido de vacinar todas as grávidas após o primeiro trimestre e todas as grávidas com doenças crónicas, independentemente da fase de gestação.⁴

Varicela

A varicela é causada pelo herpesvírus DNA, altamente contagioso, que é transmitida por gotículas respiratórias. Dez a 30% das mulheres infectadas desenvolvem pneumonia por varicela, que se mostra mais grave na grávida, associada a uma mortalidade superior a 40%.² Geralmente, a pneumonia aparece entre o terceiro e o quinto dia da doença e é caracterizada por taquipneia, tosse, dispneia, febre e dor torácica tipo pleurítica. A radiografia do tórax evidência um infiltrado nodular e/ou pneumonia intersticial. Em casos muito graves e fatais existem zonas de necrose e he-

morragias. Os casos de infecção grave com pneumonia ou sépsis estão associados a parto pré-termo⁴. O principal risco de infecção materna prende-se com o risco de infecção fetal. A varicela congénita ocorre geralmente durante as primeiras 20 semanas de gestação, mas uma infecção tardia pode resultar também em varicela congénita.⁴¹

A serologia obtém-se em aproximadamente 96 horas após exposição ao vírus da varicela. Se for positiva, administra-se à mãe até 625 U IM (125 U/10 kg de peso) de imunoglobina varicela zoster. A imunoglobulina previne ou melhora a infecção materna (desconhece-se se previne a varicela congénita). Se a mãe desenvolver um quadro grave de varicela, recomenda-se o tratamento com acyclovir na dose de 800 mg PO 4x/dia ou 10 mg/kg IV 8/8 horas durante 5 dias. Apesar de não ter sido aprovado pela norte-americana FDA, este fármaco parece ser seguro na gravidez.⁴¹

Citomegalovírus (CMV)

A reactivação de uma infecção por CMV é comum durante a gravidez, mas lesões fetais são raras. A infecção materna é detectada pela subida em 4 vezes do título do IgG no período entre o 14.º ao 21.º dia pós-infecção. Um único teste positivo não faz o diagnóstico, porque cerca de 50% dos adultos tem o anticorpo. Cerca de 1% de todos os recém-nascidos são infectados com CMV no útero, mas 90% destes são assintomáticos à nascença. Os restantes 10% desenvolvem hepatoesplenomegalia, icterícia, trombocitopenia, coriorretinite, atrofia óptica, atraso mental, calcificações cerebrais, surdez e microcefalia. A ecografia é útil para detectar as manifestações da infecção por CMV. A cultura do líquido amniótico ou a análise do *polymerase chain reaction* (PCR) são relevantes quando a ecografia é suspeita.

Pneumonia fúngica

As infecções fúngicas em indivíduos saudáveis são geralmente autolimitadas e raramente disseminam. Durante a gravidez, a pneumonia fúngica é geralmente vista em mães com infecção VIH ou com outro tipo de imunodepressão. As infecções mais frequentes são causadas por histoplasma, aspergilos, criptococos, coccidioidomicose e blastomicose (1/1000 gravidezes nos EUA).² Comparativamente com mulheres não grávidas, a coccidioidomicose causa doença grave e disseminada na gravidez (90% de morte fetal), particularmente quando a infecção é adquirida durante o segundo e terceiro trimestres.⁴ Alguns autores advogam que o microrganismo pode ser estimulado pelos altos níveis de estradiol-17 β . Na literatura, existem casos de grávidas saudáveis com pneumonia a criptococos, apesar da maior parte dos casos descritos durante a gravidez serem de meningite.⁴² Foi documentado um caso de aspergilose pulmonar invasiva numa grávida de 30 anos saudável, com neutropenia secundária à terapêutica com ritodrine (β -simpaticomimético, usado como agente tocolítico) e cefepima (cefalosporina de 4.ª geração).⁴³

A ocorrência de pneumonia fúngica durante a gravidez coloca sempre a questão da disseminação da doença motivada pela própria gravidez, com risco de infecção fetal transplacentária (cujas incidências são desconhecidas), embriopatia e embriotoxicidade potencial da terapêutica com triazóis. A anfotericina B (categoria B) é o tratamento de escolha, mas pode ser mal tolerada pela grávida, com aparecimento de insuficiência respiratória.⁴² Os triazóis são pelo contrário teratogénicos e embriotóxicos e não devem ser usados durante o primeiro trimestre da gravidez para tratamentos não *life-saving*.

Tuberculose

A tuberculose acompanha a humanidade desde os primórdios da sua existência. Em pleno século XXI, ainda não se conseguiu o controlo desejado, afectando desde crianças a idosos. Cerca de 900 milhões de mulheres são infectadas por tuberculose em todo o mundo.⁴⁴

A situação sócio-económica e cultural, mais do que qualquer outro factor de natureza fisiológica ou anatómica, contribuem sobremaneira para a elevada incidência e prevalência da tuberculose nas mulheres. Nos países não industrializados, a tuberculose é a principal causa de morte da mulher em idade reprodutiva,⁴⁵ em que perdem anualmente a vida cerca de 1 milhão de mulheres, na sua maioria entre os 15 e os 44 anos.⁴⁶ A Índia tem cerca de 30% de todos os casos de tuberculose mundial, afectando principalmente mulheres com idade compreendida entre os 15 e os 54 anos.⁴⁷ Neste país, a tuberculose é responsável pela morte de mulheres em idade reprodutiva mais do que qualquer combinação de outras causas de mortalidade materna e é também responsável por cerca de um terço dos casos de infertilidade.⁴⁷

Em Portugal, os dados de 2003 indicam 30 a 80 novos casos de tuberculose em 100 000 mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 44 anos e 20 a 40 casos de tuberculose nos homens com a mesma idade.⁴⁸ Apesar do decréscimo significativo (57%) verificado nos últimos 30 anos, Portugal continua com uma das mais altas taxas de notificação de novos casos de tuberculose na Europa.⁴⁹ Desde a Antiguidade, tem-se debatido a influência da gravidez na incidência, evolução e prognóstico da tuberculose. Não existem dados científicos que revoguem ou compro-

vem que a progressão de uma infecção assintomática para a tuberculose activa seja acelerada pela gravidez ou pós-parto^{50,51}

O atraso no diagnóstico e o tratamento incorrecto, muitas vezes pelo receio de teratogenicidade dos fármacos e interrupção por intolerância medicamentosa, poderão explicar o surgimento de formas mais extensas e mais graves da doença. Consequentemente, existe o aumento em 4 vezes da mortalidade materna, de 9 vezes do parto pré-termo, aumento do número de abortos, baixo peso à nascença,^{4,52} atraso no crescimento e morte intra-uterina.

O deficiente estado nutricional, a anemia e a hipoproteinemia também podem contribuir para o aumento da morbidade e da mortalidade materna.⁴⁷

Diagnóstico

O diagnóstico da tuberculose na grávida é semelhante ao dos outros grupos e deve basear-se na história clínica, nos contactos prévios com doentes tuberculosos, na identificação do bacilo da tuberculose, no teste tuberculínico e no exame radiológico do tórax.⁵³ A sintomatologia é por vezes difícil de valorizar, por ser semelhante às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação. A gravidez não altera a resposta da hipersensibilidade retardada à tuberculina. Por este motivo, o teste tuberculínico é considerado o melhor método de rastreio de tuberculose infecção.^{53,54}

Se o teste de tuberculina for negativo, não são necessários mais exames complementares. Se o teste for positivo, é interpretado de acordo com os factores de risco (*American Thoracic Society/Centers for Disease Control*, 1990). As grávidas consideradas de alto risco são as que apresentam infecção VIH, al-

terações radiográficas e as que estão em contacto com doentes com tuberculose activa. Nestas condições, 5 mm é considerado positivo. Para as gestantes que não são consideradas de alto risco (as que consomem drogas ilícitas endovenosas, VIH negativas, com baixo nível socioeconómico ou com patologias crónicas), uma prova de Mantoux ≥ 10 mm é considerado positivo. Valores superiores ou iguais a 15 mm são definidos como positivos nas restantes categorias.⁴ Num estudo realizado em 27 grávidas com cultura positiva, todas apresentavam alterações radiográficas.⁴⁶ A radiografia do tórax pode ser realizada de preferência com protecção abdominal e após a 12.^a semana de gestação.

Terapêutica

O tratamento da tuberculose activa na grávida é inquestionável, mas o mesmo não se passa com a infecção tuberculosa assintomática. Há autores que defendem o adiamento da terapêutica preventiva até ao pós-parto imediato ou mesmo 3 a 6 meses após o parto, porque a gravidez não parece aumentar os riscos de desenvolver doença activa, caso não haja comorbilidades associadas, nomeadamente mau estado nutricional ou imunodeficiência adquirida.⁴ A mulher grávida é particularmente susceptível à hepatotoxicidade pela isoniazida. Vários autores advogam que uma infecção recente pode ser acompanhada de disseminação hematogénica para a placenta e infecção do recém-nascido pela aspiração de líquido amniótico infectado. Deste modo, é preferível tratar imediatamente ou, quando muito, esperar até ao 2.^o trimestre. Deve ser administrada isoniazida 300 mg/dia durante um ano.

As indicações e os princípios básicos do tratamento da grávida com tuberculose não são diferentes dos da população em geral, excepto no que diz respeito aos fármacos, que estão contra-indicados.⁵⁵

Se a terapêutica for instituída precoce e eficazmente, as grávidas apresentam a mesma evolução das não grávidas. A gravidade da tuberculose na gravidez depende do local e extensão da doença, fase da gravidez, estado nutricional, presença de outras patologias, estado imunológico e coexistência de infecção VIH.

A grande maioria dos antimicobacterianos parece não se acompanharem do aumento significativo do risco de indução de anomalias congénitas. Num estudo realizado em 446 grávidas, tratadas com antimicobacterianos, a incidência de anomalias fetais foi de 3% para a rifampicina, 2% para etambutol e de 1% para isoniazida, em comparação com a incidência de anomalias nos fetos não expostos aos antimicobacterianos, que variou de 1 a 6%.⁵⁶

Deve adoptar-se o esquema terapêutico com duração de 6 meses com isoniazida e rifampicina, associando-se pirazinamida nos primeiros dois meses. São as recomendações da OMS,⁵⁷ da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) e da *American Thoracic Society*.⁵⁸ Quando não se associar a Pirazinamida ao esquema, a duração da terapêutica deve prolongar-se 9 meses.⁵⁹ Se houver necessidade de um quarto antimicobacteriano, deve preferir-se o etambutol.

A isoniazida atravessa a barreira placentária, mas não causa, em doses terapêuticas, efeitos teratogénicos. A administração de piridoxina é particularmente importante (10-25 mg/dia).⁵⁹

Não há evidência de que a rifampicina, em doses terapêuticas, esteja associada a efeitos teratogênicos, mas à doença hemorrágica do recém-nascido, pelo que a administração de vitamina K à nascença é crucial. O etambutol e a pirazinamida também se mostram seguros durante a gravidez, não lhes tendo sido associados efeitos teratogênicos. A rifampicina e a pirazinamida podem causar náuseas e vômitos. Apesar dos potenciais efeitos secundários, a terapêutica antimicobacteriana é bem tolerada durante a gravidez. A estreptomomicina atravessa a barreira placentária e pode provocar ototoxicidade, com lesões que vão desde alterações do ramo vestibular do nervo auditivo, até à surdez profunda e irreversível.⁵² Os efeitos tóxicos da estreptomomicina fazem-se sentir em todo o período de gestação. Outros aminoglicosídeos, como kanamicina, capreomicina e ampicacina têm o mesmo potencial tóxico que a estreptomomicina e não devem ser usados na gravidez, excepto nos casos de mutirresistência. A etionamida e a protionamida, sendo teratogênicos, não devem ser prescritos. A tiocetazona, a cicloserina e o PAS parecem mais seguros, mas só devem ser utilizados quando é imprescindível recorrer a medicamentos de 2.ª linha. As fluoroquinolonas devem ser igualmente evitadas durante a gestação porque estão associadas a artropatias nos animais jovens (categoria c).

A educação da grávida sobre a necessidade do cumprimento da terapêutica, para a saúde do feto e da própria, bem como alertar para os potenciais efeitos secundários, pode diminuir significativamente a morbidade e a mortalidade.

A monitorização da terapêutica e a verificação da respectiva adesão é de importância capital, de modo a evitar o aparecimento de

resistências. A tuberculose multirresistente na gravidez está associada a elevada morbidade materna e fetal. O tratamento é difícil, porque alguns dos medicamentos contra-indicados podem ter de ser usados. Nestas circunstâncias, tendo em conta as possíveis consequências para o feto, o aborto terapêutico pode ter de ser equacionado.

A baciliemia tuberculosa durante a gravidez pode infectar a placenta e o feto. A tuberculose congénita é rara e pode ser fatal se não for tratada.⁶⁰ A sua incidência aumentou infelizmente, com a concomitante infecção VIH. Nos casos de infecção neonatal, a infecção pode ser adquirida hematogenicamente, por aspiração de secreções infectadas e/ou por via inalatória.

A infecção neonatal é rara se a mãe for tratada antes do parto e se tiver baciloscopia negativa. Na mulher com doença activa e não tratada, o risco de infecção no recém-nascido é de 50% no primeiro ano.⁴

De acordo com a *American Academy of Pediatrics*, o aleitamento deve ser encorajado na mulher que está a fazer terapêutica com antimicobacterianos, uma vez que a quantidade dos fármacos no leite é insuficiente para provocar toxicidade no recém-nascido, sobretudo se a mãe tomar a medicação imediatamente após amamentar e substituir a mamada seguinte por um biberão. Tanto o lactente como a mãe devem tomar um suplemento de piridoxina, dado que o leite materno é pobre em vitamina B6 e a sua deficiência pode provocar convulsões no recém-nascido.

O aleitamento materno deve ser desaconselhado à puérpera com tuberculose multirresistente ou que não adere à terapêutica, devido à infecciosidade prolongada e à falta de um esquema de quimioterapia eficaz.

Fibrose quística

A fibrose quística é uma doença genética causada por mais de 1000 mutações, situadas no braço longo do cromossoma 7.

Nos EUA, está estimado que 1 em 1500 nascimentos caucasianos e 1 em 17 000 afro-americanos têm fibrose quística.⁴ Os dados epidemiológicos mostram-nos que 22 301 doentes com fibrose quística registados no *Cystic Fibrosis Foundation Patients Registry Annual Data Report*, 8637 casos (38%) dizem respeito a adultos com idade igual ou superior a 18 anos. Este valor traduz o impressionante aumento desta população nas últimas 3 décadas, considerando que em 1970 a percentagem de doentes adultos com fibrose quística registados era apenas de 10%.⁶¹ Os avanços diagnósticos e terapêuticos são responsáveis pelo aumento na esperança média de vida, que em 1970 se situava próximo dos 16 anos e que actualmente está acima dos 40 anos.²⁶ Nos EUA, 46% das doentes com fibrose quística são mulheres em idade adulta.

A *North American Cystic Fibrosis Foundation* estima que 4% das doentes com fibrose quística ficam grávidas todos os anos. As propriedades reológicas do muco cervical, a má função pulmonar e um estado nutricional muito débil implicam uma diminuição da fertilidade.⁶² As mulheres com estado nutricional aceitável e função pulmonar moderada, acompanhadas por uma equipa multidisciplinar (composta por geneticista, obstetra especializado em consulta de alto risco, pneumologista, farmacêutica clínica, endocrinologista, gastroenterologista, enfermeiros, dietista, fisioterapeuta, anestesista, neonatologista, psicóloga e assistente social) têm grandes possibilidades de uma gravidez bem sucedida, com uma taxa de sucesso de cerca de 75%.^{63,64,65} A interacção en-

tre os membros da equipa é crucial e inicia-se na consulta pré-natal, na preparação do casal para a eventualidade do nascimento de uma criança com fibrose quística, na discussão de problemas éticos ligados ao aborto terapêutico, morbidade e mortalidade materna e perinatal, partos prematuros e farmacoterapia.

O envolvimento pulmonar com doença pulmonar crónica, hipoxemia e infecções de repetição, presença de *burkholderia cepacia*, são factores que afectam negativamente a gravidez. O *cor pulmonale* é comum e a grávida com fibrose quística tem um terreno propício ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca.⁶⁶ A disfunção pancreática também contribui significativamente para uma malnutrição materna e, conseqüentemente, um atraso no crescimento intra-uterino.

Uma revisão feita em 215 gravidezes de 160 mulheres no intervalo de tempo compreendido entre 1960 e 1991 mostrou que mais de 80% das gravidezes progrediram até à 20.^a semana. A taxa de mortalidade perinatal atingiu 14%. No período de 6 meses a 2 anos pós-parto, 8% das mortes foram causadas por doença pulmonar moderada a grave.⁴

Um outro estudo mais recente, efectuado entre 1977 e 2004, mostrou não haver uma diminuição significativa da sobrevivência materna com a gravidez.^{67,68}

A fibrose quística afecta múltiplos órgãos, mas o prognóstico materno e fetal depende do grau de envolvimento pulmonar.²⁶ Uma grávida com VEMS inferior a 60% tem um risco significativo de parto pré-termo, complicações respiratórias e morte materna precoce.⁶⁹ Uma má função pulmonar é um factor que contra-indica a gravidez. A CVF < 50%, VEMS < 60% são parâmetros indicativos de potenciais complicações.^{26,70} As

mulheres com o *score* Schwachman-Kulezycki > 75, com bom estado nutricional e VEMS > 50%, toleram bem a gravidez.

Na literatura, está descrito um caso único de sucesso, na Nova Zelândia, de uma grávida de 21 anos com função pulmonar muito grave com 17% do valor preditivo de VEMS e *cor pulmonale*. Foi submetida a uma cesariana às 29 semanas e 5 dias de gestação e, após sete meses do parto, a mãe encontrava-se viva.⁷¹ O valor isolado de VEMS mostra-se insuficiente para o aconselhamento da interrupção da gravidez.²⁶

A grávida com fibrose quística tem dificuldades em adaptar-se às alterações fisiológicas da gravidez, sobretudo pulmonares, cardiovasculares e nutricionais. Poderá desenvolver diabetes *mellitus* gestacional (15%⁶²) ou intolerância à glicose, pancreatite, alteração do estado de nutrição, doença hepática, parto pré-termo (superior a 24%), atraso no crescimento intra-uterino e morte. Existem escassos casos descritos de gravidezes em mulheres com fibrose quística com transplante pulmonar, mas os dados existentes apontam para um elevado risco de complicações e de rejeição, quando comparado com outras mulheres que não receberam transplante pulmonar. Os riscos maternos compreendem infecções pulmonares (nomeadamente pneumonite a CMV), rejeição do transplante superior a 38%, aborto espontâneo ou terapêutico, parto pré-termo (superior a 24%) e baixo peso à nascença.⁶⁷

A segurança, interação e duração dos fármacos utilizados devem ser analisados pelo médico assistente e pelo farmacêutico durante a concepção, gravidez e lactação, visando evitar efeitos adversos maternos, teratogenicidade e embriotoxicidade, de

acordo com a segurança dos fármacos e os consensos existentes.⁶⁶ É importante uma terapêutica com broncodilatadores, antibio-terapia, oxigenoterapia, desoxiribonuclease recombinante humana inalado, enzimas pancreáticas, uma boa nutrição e imediata hospitalização no caso de infecção. A fisioterapia é fundamental com drenagem postural eficaz, percussão e vibração, que devem ser reajustáveis para não potenciar lesões placentárias.⁶²

Transplante pulmonar

O transplante pulmonar é um recurso em doentes com doença pulmonar terminal ou doença vascular pulmonar refractária à terapêutica médica.

A sobrevida e a qualidade de vida destes doentes transplantados têm vindo a melhorar, devido aos avanços das técnicas cirúrgicas, da terapêutica imunossupressora e da profilaxia contra as infecções.

Existe assim uma percentagem crescente de mulheres em idade fértil manifestando vontade de engravidar. Estas mulheres devem ser aconselhadas acerca da possibilidade de rejeição do enxerto durante a gravidez e à elevada morbidade e mortalidade materno-fetal associada. Se a mulher decidir iniciar uma gravidez, deverá fazê-lo pelo menos 2 anos após o transplante, para melhor se avaliar a funcionalidade do enxerto e o risco de desenvolver bronquiolite obliterante.

Os dados existentes são escassos. Os dados da *National Transplantation Pregnancy Registry* indicam que 48% das mulheres grávidas com transplante pulmonar rejeitam o enxerto dentro dos 2 anos pós-parto e que a percentagem é maior nos transplantes pulmonares do que nos transplantes de outros órgãos

sólidos (36% superior aos transplantes cardíacos e pancreático-renais).²⁶

A rejeição aguda ou crónica durante a gravidez pode ter diversas causas. O aumento da volemia e as alterações no metabolismo durante a gestação contribuem para alterar os valores séricos dos fármacos imunossuppressores, o que implica uma maior necessidade de monitorização apertada. Durante a gravidez, realiza-se um menor número de biópsias e exames radiológicos. Isto contribui para que uma rejeição aguda não seja detectada e tratada precocemente. A avaliação funcional respiratória, ou mesmo a broncofibroscopia, tornam-se assim importantíssimas na detecção da rejeição precoce.

A hipertensão gravídica foi descrita em 58% das gravidezes, e diabetes *mellitus* gestacional em 17% dos casos.

A incidência de abortos terapêuticos é também mais elevada nas grávidas submetidas a transplantes pulmonares do que de outros órgãos sólidos. A incidência de prematuridade e baixo peso à nascença é muito elevada. Não há evidência de aumento significativo de incidência de malformações e morte perinatal neste grupo específico. Com uma vigilância apertada dum equipa multidisciplinar, a gravidez tem algumas probabilidades de sucesso e os efeitos negativos da gravidez sobre o transplante tornam-se reduzidos.

Tabaco e gravidez

Na maior parte dos casos, as mulheres iniciam o hábito de fumar na adolescência. Na idade adulta e durante a idade fértil, existe um consumo importante de tabaco, quer na duração, quer na quantidade total de cigarros fumados. Um estudo realizado em França em 1995 mostrou que 39% das mulheres

em idade fértil fumavam (26% em 1981), 25% continuavam a fumar no terceiro trimestre da gravidez (10% em 1972 e 17% em 1981) e 11% tinham um consumo superior a dez cigarros/dia durante o terceiro trimestre da gravidez.⁷²

A nível nacional, o conselho de prevenção do tabaco divulgou em 1995 os seguintes dados: 26,8% das raparigas, dos 15 aos 24 anos, fumavam mais do que os rapazes da mesma idade, cuja taxa rondava os 10,4%.

As substâncias existentes no tabaco, nomeadamente o monóxido de carbono, a nicotina, as substâncias carcinogénicas, entre outras, são responsáveis pelas consequências nefastas para a mãe e feto. O risco de gravidez extra-uterina é 1,5 vezes maior para um consumo inferior a 10 cigarros/dia no momento da concepção e 5 vezes maior para um consumo superior a 30 cigarros/dia.⁷² A taxa de aborto espontâneo é multiplicado por 3 devido ao tabagismo materno, e a associação aborto/tabaco é dosedependente. O tabaco tem um efeito nefasto na perfusão placentária e aumenta, de forma dependente da dose, os riscos de hematoma retroplacentária e baixo peso à nascença. O descolamento da placenta, favorecido por um processo de necrose e de isquemia, estará igualmente associado ao tabagismo. Existe uma relação entre o tabagismo materno e o risco de placenta *praevia*. Na mulher fumadora, o risco de ruptura prematura da membrana (RPM) é multiplicado por 3 antes das 34 semanas de amenorreia. A RPM é responsável por partos prematuros e infecção materna. O tabaco favorece a infecção materna devido à diminuição das defesas imunitárias e celulares que se observa em todos os fumadores crónicos. O aumento mais moderado dos factores de coagulação perturba o equilíbrio coagulação-fibrinólise, gerando ris-

cos associados à hipercoagulabilidade. Estes riscos diminuem com a cessação tabágica.

A estratégia de cessação tabágica deve ser multidisciplinar, envolvendo médicos, enfermeiros e psicólogos, no sentido de se abordarem medidas específicas, como, por exemplo, a terapia cognitivo-comportamental, técnicas de auto-ajuda, controlo do *stress*, aumento da amor-próprio e terapêutica de substituição com nicotina (TSN). A TSN é eficaz e deve prescrever-se de acordo com o grau de dependência da nicotina e o valor do CO. Deve limitar-se, tanto quanto possível, a dose de nicotina utilizada. A terapêutica por via transdérmica é a mais indicada. Deve ser retirada à noite e usada com precaução na amamentação.^{72, 73} O uso de bupropiona é contra-indicado durante a gravidez, uma vez que é necessário a realização de mais estudos no sentido de garantir a eficácia e a segurança da sua utilização.

As mulheres engravidam cada vez mais tarde e há uma percentagem crescente de grávidas com DPOC. A má adesão terapêutica e outros factores de descompensação levam a hipoxemia fetal, com repercussões nefastas para o feto. A terapêutica da DPOC não causa teratogenia. A teofilina pode agravar o refluxo gastroesofágico com repercussão pulmonar. Os β 2-agonistas inalados, se usados em altas doses ou por via sistémica, no final da gestação, podem abortar o trabalho de parto.⁷⁴

Neoplasia pulmonar

A seguir ao cancro da mama, a neoplasia pulmonar é o tipo mais frequente de cancro diagnosticado na mulher nos EUA.⁷⁵ Em 1999, o cancro do pulmão ocupava o segundo lugar das causas de mortalidade por cancro nas mulheres em idade reprodutiva.² Os dados de

2002 nos EUA apontavam para cerca de 79 200 novos casos de neoplasia pulmonar.⁷⁶ Aproximadamente 1 em 1000-1500 gravidezes é complicada por neoplasia maligna materna, sendo esta responsável por um terço da mortalidade materna.⁷⁷ Na literatura, estão documentados 15 casos de neoplasia do pulmão associados à gravidez, 64% de carcinoma pulmonar não pequenas células (CPNPC) e 36% de carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC). Trinta e dois por cento dos melanomas, 15% das leucemias e linfomas, 13% das neoplasias da mama, 11% das neoplasias do pulmão, 8% dos sarcomas, 3% das neoplasias gástricas e 3% das neoplasias ginecológicas metastizam para a placenta e/ou no feto. Alguns autores sugerem que o trofoblasto serve de barreira física contra a disseminação do tumor para o feto.⁷⁷ Todos os casos descritos de neoplasia pulmonar associados à gravidez são casos em estádios avançados: disseminados, inoperáveis e com metástases à distância em 46% dos casos. A média de sobrevivência ronda os 7,5 meses. A idade média das mulheres situa-se nos 35 anos e 60% eram fumadoras (29% das mulheres em idade reprodutiva são fumadoras e 19 a 30% das grávidas fumam). Assistiu-se ao envolvimento da placenta em metade dos casos e envolvimento fetal em dois casos: no primeiro, a criança apresentava múltiplos tumores no couro cabeludo;⁷⁸ no segundo caso, foi detectada na criança a presença de metástases cerebrais 5 meses após o nascimento.⁷⁹ Ambos os casos apresentaram a mesma histologia do tumor materno.

Não há evidência de que a gravidez agrave o curso da neoplasia pulmonar. Logo que exista maturidade pulmonar do feto, recomenda-se o seu nascimento, de modo a permitir o início da quimioterapia materna.⁷⁷

Na literatura, encontra-se descrito um único caso de quimioterapia (cisplatino e vinorelbina) numa jovem de 31 anos com CPNPC no estágio IV, durante a 26.^a semana de gestação sem repercussão fetal.⁸⁰

Patologia da caixa torácica e gravidez

A cifoescoliose é a anormalidade da caixa torácica mais comumente associada à gravidez, embora na literatura se encontrem muito poucos casos descritos. Na cifoescoliose grave, é expectável uma deterioração da função pulmonar com a gravidez, pelo que a função respiratória deverá ser monitorizada. No segundo e terceiro trimestres, o aumento da hipertensão pulmonar e a limitação ao esforço acentuam-se.

A mortalidade está associada sobretudo à insuficiência cárdio-respiratória. A pressão ventilatória nasal intermitente, com pressão positiva ao nível das vias aéreas, é necessária para prevenir o agravamento da função pulmonar e a falência cárdio-respiratória nos casos mais graves.^{2, 81}

Estatística – Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios (UCIR)

De 1990 a Maio de 2006, foram internados 3687 doentes na UCIR do Hospital de Santa Maria. Destes, apenas se registaram 14 grávidas/puérperas: Dez com patologia cárdio-respiratória; duas com intoxicação por organofosforados; uma com gravidez ectópica e choque cardiovascular; e uma outra com septicemia pós-histerectomia.

Idade (anos)	Patologia principal	Patologia associada	Ventilação invasiva (n.º dias)	Índices de gravidade	Falecido
38	Aspiração de vómito	—	0		Não
35	Eclâmpsia	ICC, <i>status</i> pós-cesariana	2	TISS: 38; APS:24; Apache II: 24	Sim
32	ICESq	<i>Status</i> pós-cesariana	0		Não
38	Asma brônquica	—	0		Não
23	Asma brônquica	—	2	TISS: 16; APS:14; Apache II: 14	Não
24	Asma brônquica	—	0		Não
36	Sequelas tuberculose pulmonar	Proteinose alveolar	0		Não
28	TEP	<i>Status</i> pós-cesariana	1	TISS: 26; APS:13; Apache II: 13	Não
35	Pneumonia	Hemorragia pulmonar Eclâmpsia, s. pós-cesariana	4	TISS: 28; APS:18; Apache II: 18	Não
28	Pneumonia Hemorragia alveolar	S. Goodpasture Eclâmpsia	0		Não

No Quadro anterior esquematizam-se as patologias cárdio-respiratórias que motivaram o internamento das 10 grávidas/puérperas. As patologias mais frequentes resumem-se à asma brônquica, pneumonia e edema pulmonar. As etiologias dos quadros de edema pulmonar foram eclâmpsia, ICC e SDRA. Quatro grávidas/puérperas tiveram necessidade de ventilação invasiva. A ventilação mais longa (4 dias) verificou-se num quadro de pneumonia bacteriana complicada de eclâmpsia e hemorragia pulmonar. Registou-se um óbito duma grávida com quadro de eclâmpsia grave com ICC.

Bibliografia

1. Soubra SH, Guntupalli KK. Critical illness in pregnancy: An overview. *Crit Care Med* 2005; 33(10 suppl):S248-55.
2. Bhatia P, Bhatia K. Pregnancy and the lungs. *Postgrad Med J* 2000; 76:683-9.
3. Yeomans ER, Gilstrap III C. Physiologic Changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med* 2005; 33(10 suppl):S256-8.
4. Cunningham F, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hauth J, Wenstrom K. Section XII: Medical and Surgical complications in pregnancy. *Williams Obstetrics 21 St edition* 2001; 1224-44.
5. K Spiropoulos, Prodromaki E, Tsapanos V. Effect of Body Position on PaO₂ and PaCO₂ during pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2004; 58(1).
6. Sat Sharma. Pulmonary disease and pregnancy. www.emedicine.com/med/topic3252.htm. Updated: 2004.
7. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26(1):1-12.
8. K Spiropoulos, E. Prodromaki, V Tsapanos. Effect of body position on PaO₂ and PaCO₂ during pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2004; 58(1).
9. Bier A, Virchow JC. Pneumological Disease in Pregnancy. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(16):32-3.
10. E. Murphy, P.G. Gibson, R. Smith and V.L. Clifton. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implication. *Eur Respir Journ* 2005; 25:731-750.
11. National Asthma Education and Prevention Program Asthma Pregnancy. *Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment. Update 2004*
12. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61:169-76.
13. Brum G. Gravidez-complicações pulmonares. 39.º Curso de Pneumologia para pós-graduados. *Patologia respiratória na mulher, que diferenças? Clínica de Pneumologia. FML/HSM. 30 Março a 1 de Abril de 2006; 145-51.*
14. Freitas MG, Amaral Marques R, Ponce P. Asma brônquica. *Manual de Terapêutica Médica 1. Lidel Edições Técnicas, Lda. 2002; 45-54.*
15. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002; 100(10):3470-8.
16. Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, Gleeson FV. Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Radiol* 2006; 61:1-12.
17. Lisa M, Kathy LB, Susan M. MSc. Sex and gender issues and venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 2004; 25:281-97.
18. Stone S, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 suppl):S294-9.
19. Monteiro JT. Tromboembolismo pulmonar: Aspectos particulares. 39.º Curso de Pneumologia para pós-graduados. *Patologia respiratória na mulher, que diferenças? Clínica de Pneumologia. FML/HSM. Lisboa, 2006; 115-7.*
20. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD: Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81:235-8.
21. Tan LK, Swiet M. Management of thromboembolic disease in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore* 2002; 31:311-9.
22. Palmer EL, Scott JA, Strauss HW. *Practical Nuclear Medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1992.
23. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *Medical Progress*. 339(2):93-104.
24. Trukhacheva E, Scharff M, Gardner M, Lakkis N. Massive pulmonary embolism in pregnancy treated with tissue plasminogen activator. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (5 Pt 2):1156-8.
25. Moore J, Baldisseri MR. Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 2005; 33(10 suppl):S279-84.
26. Marie BM, Arroliga AC, Emery S. Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 suppl):S313-1.

27. Martins Correia J. Hipertensão Pulmonar. *In*: Maria João Marques Gomes, R Sotto-Mayor (eds): Tratado de Pneumologia. Vol II. SPP. pp. 1599-626.
28. Bendayan D, Hold M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension Receiving prostacyclin therapy. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106(5).
29. Mendes AC. Doenças vasculares do pulmão. 39.º Curso de Pneumologia para pós-graduados. Patologia respiratória na mulher, que diferenças? Clínica de Pneumologia. FML/HSM. Lisboa, 2006; 115-7.
30. Elliot CA, Stewart P, Webster VJ, Mills GH, Hutchinson SP, Howarth ES, Bu'lock FA, Lawson RA, Armstrong IJ, Kiely DG. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Journ* 2005; 26:168-73.
31. Carro-Jiménez EJ, Lopez JE. Primary pulmonary hypertension and pregnancy. *Bol Assoc Med PR* 97(4):328-33.
32. Bildirici I, Shumway JB. Intravenous and Inhaled Epoprostenol for primary pulmonary hypertension during pregnancy and delivery. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 103(5).
33. Weiss BM, Hess OM. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives. *Eur Heart J* 2000; 21(2):104-15.
34. Geohas C, McLaughlin VV. Successful Management of Pregnancy in a Patient with Eisenmerger Syndrome With Epoprostenol. *Chest* 2003; 124:1170-3.
35. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, Rich S, *et al*. A comparison of continuous intravenous Epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1996; 334: 22-301.
36. Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, Shoff CT, Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 suppl):S269-76.
37. Fatimi S, Sheikh S, Khan SF. Student. Arterio-venous malformation of the lung in pregnancy with massive haemoptysis. *IJT CVS* 2005; 21:281-2
38. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28.
39. Lim WS, Macfarlane JT, Colthorpe CL. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections during pregnancy. *Am J Respir Med* 2003; 2(3):221-33.
40. Munnur U, Boisblanc B, Suresh MS. Airway problems in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 suppl):S259-67.
41. Ely JW, Jerome Y, Noelle B. Evaluation of Pregnant Womem Exposed to Respiratory Virus. *American Family Physician. American Academy of Family Physicians.* 2000.
42. Wheat LJ. Systemic Fungal Infection During Pregnancy. Case Study 2005A.
43. Aoki F, Sando Y, Tajima S, Imai K, Hosono T, Maeno T, Suga T, Sugano J, Shitara Y, Kurabayashi M. Invasive Pulmonary Aspergillosis in a Puerperant with Drug induced Agranulocytosis. *Intern Med* 2001; 40(11):1128-31.
44. Manique A. Tuberculose na Mulher – Aspectos particulares. 39.º Curso de Pneumologia para pós graduados. Patologia respiratória na mulher, que diferenças? Clínica de Pneumologia. FML/HSM. Lisboa 2006; 153-62.
45. World Health Organization. Stop Tuberculosis Guidelines for Social Mobilization. A Human Rights Approach to Tuberculosis. WHO/CDS/STB, 2001.
46. Good JTI, Davidson PI, *et al*. Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140,492.
47. Arora VK, Gupta R. Tuberculosis and Pregnancy. *Indian Journal of Tuberculosis* 2003; 50,13.
48. Antunes F. Programa Nacional da Luta Contra a Tuberculose. Sistema de Vigilância. Ponto de situação epidemiológica e de desempenho. 2003; 1-12.
49. Administração de Saúde do Norte. Saúde na Região Norte. Centro regional de saúde pública do norte, Dezembro 2001. Medir para mudar. Tuberculose. Ministério da Saúde: 126-36.
50. Rieder, Hans L. Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose. Direcção Geral de Saúde, 2001.
51. Manual de Pneumologia. 2002.Sociedade Brasileira PT. Pneumopatas na gestação: 371-8.
52. Telhada MF. Quimioterapia antituberculosa. Tratado de Pneumologia. *In*: Maria João Marques Gomes, R Sotto-Mayor (eds): Vol I. SPP 2003; 711-64.
53. Pestana E, Pina J. A Tuberculose em grupos epidemiológicos Particulares. Tuberculose na Viragem do Milénio. Lidel – Edições Técnicas, Lda. pp. 501-503.
54. Toure NO, Dia Y, Diatta A, Ndiaye CM,Sah BA, Niang A, Fall N, Kane M, Mbaye F, Cisse A, Hane AA. Preliminary study of the association of tuberculosis and pregnancy: about 9 cases. *Dakar Med* 2004; 49(3):192-5.
55. Gomes MC, Freitas MG, Ponce P. Tuberculose pulmonar e extra pulmonar. Manual de Terapêutica Médica 1. Lidel – Edições Técnicas, Lda. 2002: 12-21.
56. World Health Organization information. TB is single biggest killer of young women. Press release WHO/40. 1998.
57. Treatment of tuberculosis: Guidelines for National Programme: WHO/CDS/TB 2003.313.Geneve: World Health Organization, 2003.

58. American Thoracic Society/Centers of Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Med* 2003; 167:603-62.
59. British HIV Association Guidelines for TB/HIV infection. Feb 2005.
60. Congenital pulmonary tuberculosis associated with maternal cerebral tuberculosis. Florida, 2002. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(10):249-50.
61. Azevedo P. Fibrose Quística. Abordagem do adulto. 39.º Curso de Pneumologia para pós-graduados. Patologia respiratória na mulher, que diferenças? *Clínica de Pneumologia: FML/HSM*. Lisboa 2006; 115-7.
62. Stuart E. Pregnancy and Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Trust 2002. First published in *CF Today* Autumn 2002.
63. Connors PM, Ulles MM. The psychological and social implications of caring for the pregnant patient and newborn with cystic fibrosis. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005; 19(4):301-15.
64. Odegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrosten OT, Johannesson M. Prevalence and outcome of pregnancy in Norwegian and Swedish Women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(8):693-7.
65. Mc Mullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, Wagener JS. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 129(3):706-11.
66. Yankaskas JR, Marshall BC, Sulfian JD, Simon RH, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care. *Chest* 2004; 125:1S-39S.
67. Asher B, Dulitzki M, Efrati O, Augarten A, Szeinberg A, Reichert N, Modan D, Weiss B, Miller M, Katznelson D, Yahav Y. Pregnancies and Outcome in Women with Cystic Fibrosis. *Is Med Assoc J*. 2005; 7(2):95-8.
68. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124(4):460-8.
69. Prenaut J, Audra P, Mossan C, Gaucherand P. Cystic Fibrosis and pregnancy: report of twin pregnancy and review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34 (7 pt):716-20.
70. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124:1460-7.
71. Cameron AJ, Skinner TA. Management of parturient with respiratory failure secondary to cystic fibrosis. *Anaesthesia* 2005; 60(1):77-80.
72. Martinet Y, Bohadana A, Toussaint S, Wirth N, Thévenin C. O tabagismo, uma conquista feminina. O tabagismo, da dependência à abstinência. Climepsi Editores 2003; Cap 5:193-216.
73. Benowitz NL, Dempsey DA. Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy. *Nicotine e Tobacco Research* 2004; 6(suppl 2):S189-202.
74. Petty TL. Why women are more susceptible; how treatment should differ. *The Rising Epidemic of COPD in Women. Women's Health in Primary Care* 1999; 2(12):942-53.
75. Fu BJ, Kau YT, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women. Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005; 127(3).
76. Jemal A, Thomas A, Murray T, *et al.* Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 52:23-47.
77. Jackisch C, Frank L, Schwenkhagen A, Brigitta K, Schmid KW, Schneider PG, Wolfgang H. Lung Cancer during pregnancy involving the products of conception and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268:69-77.
78. Walker JM, Reinisch JF, Monforte HL. Maternal pulmonary adenocarcinoma metastatic to the fetus: first recorded case report and literature review. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21(1):57-69.
79. Teksam M, McKinney A, Short J, Casey SO, Truwit CL. Intracranial metastasis via transplacental (vertical) transmission of maternal small cell lung cancer to fetus: CT and MRI findings. *Acta Radiol* 2004; 45(5):577-9.
80. Janne PA, Rodriguez Thompson D, Metcalf DR, Swanson SJ, Greisman HA, Haug LW, Johnson BE. Chemotherapy for a patient with advanced non-small-cell lung cancer during pregnancy: a case report and a review of chemotherapy treatment during pregnancy. *Oncology* 2001; 61(3):175-83.
81. Kahler CM, Hogl B, Habeler R, Brezinka C, Hamacher J, Dienstl A, Prior C. Management of respiratory deterioration in a pregnant patient with severe kyphoscoliosis by non-invasive positive pressure ventilation. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(19-20):874-7.