

LA GESTIONE DELL'ASMA E DELLA RINITE ALLERGICA IN GRAVIDANZA

GIULIANA GIUNTI, MARIO ZAPPA

SIMG, Bergamo

Con il contributo di Marcello Cottini (Pneumologo, Bergamo)

L'ASMA IN GRAVIDANZA

La gravidanza (G) è una condizione fisiologica particolare, che nella nostra realtà viene abitualmente seguita dal ginecologo, mentre il Medico di Medicina Generale (MMG) è chiamato a occuparsi quasi esclusivamente delle impegnative per il monitoraggio.

D'altra parte è vero che la donna in gravidanza "non cessa di essere una nostra assistita", quindi il MMG ha il dovere di occuparsi di eventuali complicanze generali, come diabete o ipertensione, ma soprattutto di "continuare a curare le patologie preesistenti".

Asma e rinite allergica sono fra queste.

L'asma è la condizione medica preesistente più comune nell'epoca gestazionale con una prevalenza stimata, in studi effettuati negli Stati Uniti, del 4-8%¹, ma che in Italia più verosimilmente si colloca tra il 3 e il 4%

La dispnea fisiologica della gravida può prestarsi a con-

fusione e sottostima da parte della paziente e del medico e deve essere differenziata dall'asma². In questi casi i sintomi, modesti, tendono a peggiorare con l'aumento del volume addominale, e i test funzionali respiratori mostrano alterazioni dei parametri statici ma non di quelli dinamici.

Altre possibili cause di dispnea patologica in gravidanza e la relativa diagnosi differenziale sono riassunte nella Tabella I³.

La gravità dell'asma nella singola paziente può modificarsi in corso di gravidanza: approssimativamente un terzo delle pazienti peggiora, un terzo migliora e un terzo rimane stabile^{4,5}, tuttavia diversi studi evidenziano un peggioramento soprattutto in presenza di forme severe e/o poco controllate⁶⁻⁸ e le pazienti affette da asma severo sono a maggior rischio di attacchi che richiedono intervento medico (riacutizzazioni, accessi al pronto soccorso e ricoveri aumentano in G). Appaiono quindi

TABELLA I

Le principali diagnosi differenziali della dispnea in gravidanza³.

ASMA

Dispnea acuta e progressiva con sibili e tosse, spesso è presente storia di asma e di fattori precipitanti; conferma diagnostica con test di funzionalità polmonare

DISPNEA FISIOLGICA DELLA GRAVIDA

Iperventilazione dovuta principalmente all'aumento del progesterone; può comparire precocemente in gravidanza e non interferisce con le attività quotidiane

EMBOLIA POLMONARE

Difficoltà respiratoria acuta o dispnea gradualmente progressiva con o senza tachicardia, tosse, dolore toracico, emoftoe o segni di trombosi venosa profonda; diagnosi confermata dalla scintigrafia di ventilazione perfusione, dall'angio TAC o dall'angiografia polmonare

EDEMA POLMONARE

Difficoltà respiratoria acuta o progressiva in presenza di cardiopatia, ipertensione arteriosa, malattia embolica, terapia tocolitica, reintegrazione eccessiva di liquidi o sepsi; diagnosi confermata da radiografia del torace

CARDIOMIOPATIA PERIPARTUM

Dispnea causata da cardiomiopatia dilatativa che si verifica nel corso dell'ultimo mese di gravidanza e fino a sei mesi dopo il parto. Segni e sintomi di scompenso cardiaco, conferma ecocardiografica

EMBOLIA DI LIQUIDO AMNIOTICO

Difficoltà respiratoria acuta che si verifica più spesso durante il parto e che può essere complicata da ipotensione, convulsioni, coagulazione intravascolare disseminata e arresto cardiaco

fondamentali una corretta stadiazione e monitoraggio della gravità dell'asma all'inizio della gravidanza.

La maggior parte delle gravidanze decorre senza significative complicazioni, tuttavia in un certo numero di casi possono verificarsi complicanze a carico:

- della madre ⁹: emorragie *pre e post-partum*, pre-eclampsia e eclampsia gravidica, maggior ricorso a parto cesareo;
- del feto ^{4 5 8 10}: mortalità perinatale, parto pretermine, ritardo di crescita intrauterina, basso peso alla nascita.

In una percentuale intorno a 0,02-2% si verificano gravi riacutizzazioni che possono mettere a rischio la vita della madre e conseguentemente del bambino.

Il feto si trova in ambiente a bassa pressione parziale di ossigeno (PaO₂), e ogni riduzione di ossigenazione del sangue materno ha su di esso conseguenze importanti. Nonostante l'ampia diffusione che le linee guida ¹¹ hanno avuto negli ultimi anni l'asma risulta in generale sottodiagnosticato e sottotrattato. A questo si aggiunge in gravidanza il timore, da parte delle pazienti e spesso

dei medici, di potenziali effetti dannosi da parte dei farmaci antiasmatici sullo sviluppo fetale.

IL TRATTAMENTO DELL'ASMA IN GRAVIDANZA

Negli ultimi anni, per questi motivi, importanti organismi sanitari hanno ribadito l'importanza del trattamento ai fini di garantire la salute materna e fetale e la *Food and Drug Administration* (FDA) ha incluso l'asma nelle patologie che richiedono trattamento in gravidanza (Tabb. II, III, Fig. 1) ¹²⁻¹⁴.

Linee guida per il trattamento dell'asma e della rinite allergica in gravidanza sono state pubblicate da società scientifiche statunitensi e australiane ^{12 13}. In questi documenti, che si basano su ampie revisioni critiche della letteratura disponibile per ogni classe farmacologica di antiasmatici, si ribadisce l'importanza di una corretta gestione globale dell'asma in gravidanza ponendosi gli stessi obiettivi e utilizzando gli stessi strumenti a disposizione per l'asma dell'adulto.

TABELLA II
ACAAI-ACOG Recommendations for the Pharmacologic Step Therapy of Chronic Asthma During Pregnancy ¹⁴.

CATEGORIA	Terapia a scalini
LIEVE INTERMITTENTE	β ₂ -agonisti inalatori al bisogno*
LIEVE PERSISTENTE	Disodio cromoglicato. Continua nedocromile nelle donne con buona risposta prima della gravidanza. Se controllo inadeguato sostituisci con corticosteroide inalatorio†
MODERATO PERSISTENTE	Corticosteroide inalatorio (ICS). Continua il salmeterolo nelle pazienti che hanno mostrato un'ottima risposta prima della gravidanza. Aggiungi teofillina orale e/o salmeterolo inalatorio per le pazienti non adeguatamente controllate con dosi medie di steroidi inalatori
GRAVE PERSISTENTE	Come sopra + corticosteroidi orali (brevi cicli per sintomatologia attiva, a giorni alterni o ogni giorno se necessario)

* La maggior parte dei dati umani riguarda salbutamolo, terbutalina, metaproterenolo (non in commercio in Italia).

† Beclometasone o budesonide se ICS sono stati iniziati durante la gravidanza; continuazione di altri ICS se la paziente era ben controllata da questi prima della gravidanza; considera la budesonide se la paziente richiede dosi elevate di ICS.

TABELLA III
Speciali considerazioni nelle donne asmatiche in gravidanza ³.

- Assicura un controllo ottimale dell'asma durante la gravidanza
- Tratta energeticamente le riacutizzazioni dell'asma in gravidanza
- Evita di ritardare diagnosi e trattamento
- Verifica frequentemente il bisogno di farmaci e la risposta alla terapia
- Assicura un'educazione adeguata alla paziente e l'acquisizione delle capacità di autogestione
- Tratta in modo adeguato la rinite, il reflusso gastrico e le altre comorbidity
- Incoraggia la cessazione del fumo
- Valuta la funzione polmonare (flusso espiratorio) con una spirometria almeno ogni mese
- Offri l'approccio di un team multidisciplinare
- Non vaccinare contro l'influenza fino a dopo la dodicesima settimana di gravidanza
- Sii consapevole del rischio di pre-eclampsia e di ritardo di crescita intrauterina

Analoghe osservazioni vengono sinteticamente riportate anche dalle linee guida GINA (*Global Initiative on Asthma*)¹¹.

Le conclusioni più importanti dei numerosi lavori pubblicati sono le seguenti:

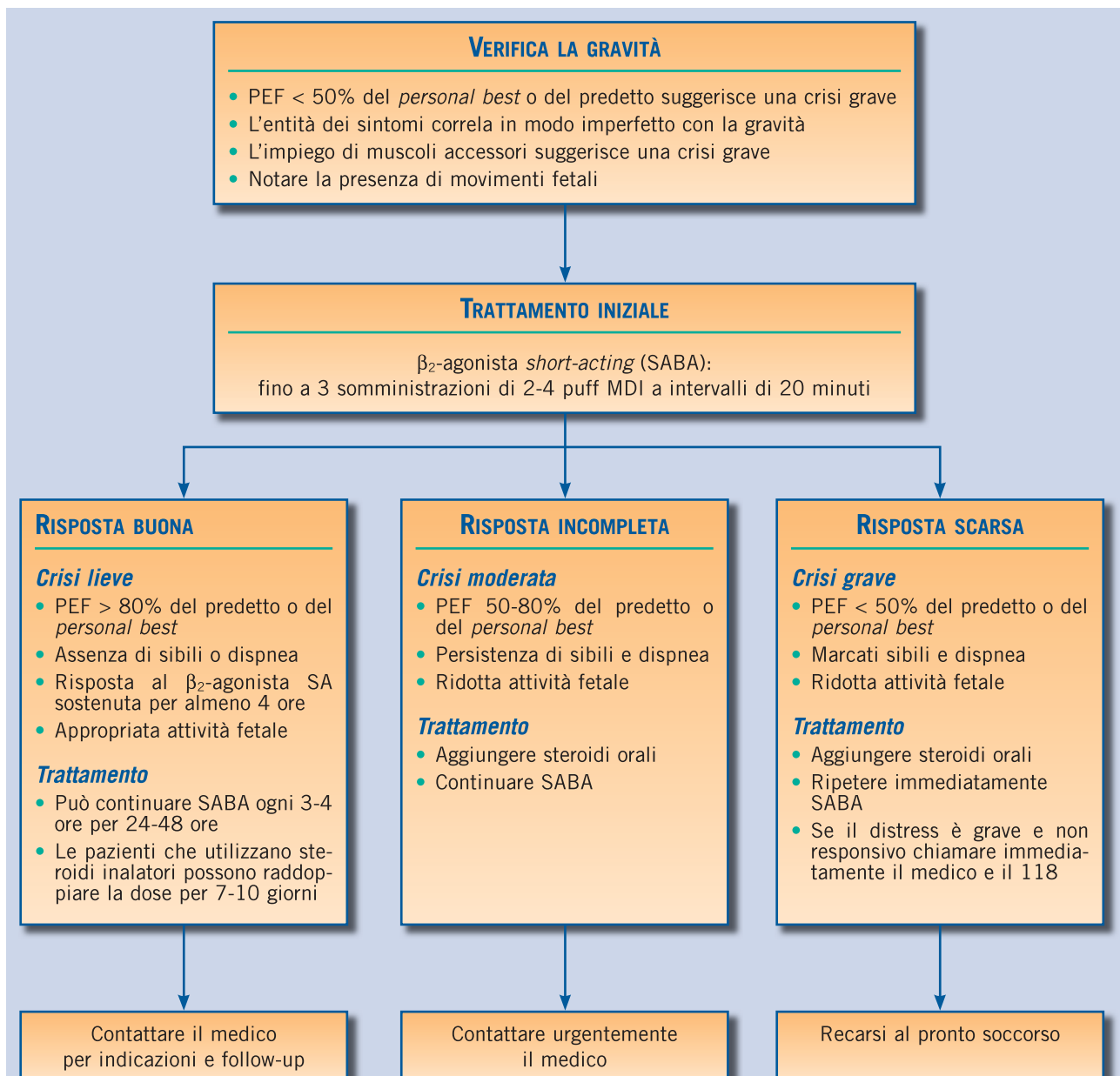
- l'asma non adeguatamente controllato perché non correttamente trattato è la vera causa delle complicazioni gravi per la madre e il nascituro osservate negli studi sull'asma in gravidanza;
- una gestione farmacologica adeguata alla gravità dell'asma in gravidanza si accompagna a minor numero di riacutizzazioni e di accessi al pronto soccorso e

non comporta aumento di malformazioni fetali, basso peso alla nascita o ritardo di crescita intrauterina;

- il rapporto rischio/beneficio del trattamento con antiasmatici in gravidanza è sempre da considerarsi favorevole a fronte del rischio che una grave riacutizzazione potrebbe comportare.

Sono in particolare da considerarsi sicuri¹²⁻²²:

- il disodio cromoglicato;
- gli steroidi inalatori, in particolare la budesonide (che ha il maggior numero di studi);
- i β -agonisti *short acting* (salbutamolo, terbutalina, fenoterolo);



MDI: Metered-Dose Inhaler; PEF: Peak Expiratory Flow.

Per il monitoraggio dell'attività fetale si osserva se la conta dei movimenti fetali si riduce nel tempo.

Figura 1

Trattamento della crisi asmatica durante la gravidanza e l'allattamento: trattamento domiciliare (da NAEPP Expert Panel Report 2005¹², mod.).

- la teofillina (con i limiti legati allo stretto *range* terapeutico e agli effetti collaterali noti).

Si ritiene comunque che possano essere impiegati anche gli altri steroidi inalatori se tollerati ed efficaci prima della gravidanza, specie se la loro sostituzione può rendere instabile il controllo dell'asma.

Ci sono pochi studi relativi ai β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, tuttavia il profilo farmacologico è simile ai β -agonisti a breve durata d'azione e si ritiene che il rapporto rischio/beneficio sia favorevole se utilizzati nell'asma moderato non sufficientemente controllato con dosi medie di steroidi e nell'asma severo. Il salmeterolo è quello che possiede più dati in letteratura perché da più tempo in commercio.

Gli antileucotrieni montelukast e zafirlukast vengono considerati non rischiosi in gravidanza anche se la minore efficacia rispetto agli steroidi inalatori e il minor numero di studi in gravidanza li collocano come terapia alternativa nelle donne asmatiche che hanno dimostrato una risposta favorevole prima di divenire gravide e che non rispondono adeguatamente ad altri trattamenti più sicuri.

Gli steroidi per os rimangono il trattamento da riservare alle gravi esacerbazioni e in caso di asma severo steroide-dipendente. Mentre non sembra che i trattamenti brevi necessari in corso di riesacerbazione possano comportare esiti avversi neonatali, i dati di sicurezza per trattamenti prolungati non sono così certi anche se negli studi è difficile separare gli effetti dovuti agli steroidi orali da quelli dell'asma grave e scarsamente controllato. È tuttavia riconosciuto che il loro impiego, quando indicato, sia da ritenersi sicuramente vantaggioso.

L'immunoterapia specifica (ITS) è l'unico trattamento che può modificare la malattia e può essere proseguita in gravidanza.

LA RINITE ALLERGICA IN GRAVIDANZA

Il 20% delle donne nel corso della gravidanza sperimenta sintomi rinistici¹⁵.

Accanto alla comune rinite vasomotoria della gravida non bisogna dimenticare che la prevalenza di malattie allergiche nelle donne in età fertile è intorno al 25% e che pertanto una quota significativa delle riniti in corso di gravidanza è in realtà causata da allergia o da altre condizioni preesistenti come la NARES (o rinite eosinofila non allergica), la poliposi nasale, la sinusite cronica e la rinite vasomotoria.

Il problema della rinite allergica è tra l'altro strettamente connesso con l'asma, dato che il 70-80% delle persone asmatiche è anche affetto da rinite¹¹.

Analogamente a quanto riportato per l'asma, il decorso della rinite allergica in gravidanza non è prevedibile, risultando invariato nel 45%, peggiore nel 35% e migliore nel 20% delle future madri, con una significativa correlazione tra il decorso di asma e rinite. Ne conseguirebbe che un corretto trattamento della rini-

te può influenzare favorevolmente il decorso dell'asma gestazionale²¹.

Il trattamento della rinite allergica in gravidanza

In corso di rinite allergica l'impiego di spray a base di cromoglicato sodico può essere considerato una prima scelta per la sua sicurezza d'impiego.

Per le pazienti non adeguatamente trattate o per quelle affette da NARES con prevalenti starnutazione e rinorrea si possono utilizzare gli antistaminici (cetirizina e loratidina sono quelli considerati attualmente più sicuri; tra gli antistaminici di prima generazione, se tollerati, si può impiegare la clorfeniramina).

La terapia con steroidi inalatori nasali, specie dopo il primo trimestre, non è controindicata.

Gli steroidi orali possono essere presi in considerazione per pazienti con NARES severa che non rispondono a antistaminici, cromoglicato e steroidi topici specie, se si associa asma severo^{15 17 21 23 24}.

Bibliografia

- 1 Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. *Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys*. Ann Epidemiol 2003;13:317-24.
- 2 Nelson-Piercy C. *Asthma in pregnancy*. Thorax 2001;56:325-8.
- 3 Rey E, Boulet LP. *Asthma in pregnancy*. BMJ 2007;334:582-5.
- 4 Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. *The course of asthma during pregnancy, post partum and with successive pregnancies: a prospective analysis*. J Allergy Clin Immunol 1988;81:509-17.
- 5 Schatz M. *Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:S330-6.
- 6 Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. *Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review*. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1201-10.
- 7 Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. *Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification*. J Allergy Clin Immunol 2003;112:283-8.
- 8 Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. *Severe asthma exacerbations during pregnancy*. Obstet Gynecol 2005;106(5Pt1):1046-54.
- 9 Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Asthma during pregnancy*. Obstet Gynecol 2004;103:5-12.
- 10 Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. *Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies*. Obstet Gynecol 2003;102:739-52.
- 11 www.ginasthma.org
- 12 NAEPP Expert Panel Report. *Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment - 2004 update*. J Allergy Clin Immunol 2005;115:34-46.
- 13 Blaiss MS; National Institute of Health. *Management of asthma during pregnancy*. Allergy Asthma Proc 2004;25:375-9.
- 14 Blaiss MS; Food and Drug Administration (U.S.); ACAAI-ACOG (American College of Allergy, Asthma, and Immunology and American College of Obstetricians and Gynecologists). *Management of rhinitis and asthma in pregnancy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90(Suppl.3):16-22.

- 15 Joint Council of Asthma, Allergy and Immunology. *Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. VII Special Conditions-Section C.* J Allergy Clin Immunol 1995;96:S707-870.
- 16 McDonald CF, Burdon JG. *Asthma in pregnancy and lactation. A position paper for the Thoracic Society of Australia and New Zealand.* Med J Aust 1996;165:485-8.
- 17 Gluck PA, Gluck JC. *A review of pregnancy outcomes after exposure to orally inhaled or intranasal budesonide.* Curr Med Res Opin 2005;21:1075-84.
- 18 Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. *Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:427-32.
- 19 Gluck JC, Gluck PA. *Asthma controller therapy during pregnancy.* Am J Obstet Gynecol 2005;192:369-80.
- 20 Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. *The safety of asthma and allergy medications during pregnancy.* J Allergy Clin Immunol 1997;100:301-6.
- 21 Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. *Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study.* Am J Obstet Gynecol 1996;175:150-4.
- 22 Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, et al.; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. *Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:618-25.
- 23 Schatz M, Zeiger RS. *Asthma and allergy in pregnancy.* Clin Perinatol 1997;24:407-32.
- 24 Piette V, Daures JP, Demoly P. *Treating allergic rhinitis in pregnancy.* Curr Allergy Asthma Rep 2006;6:232-8.

