

ASMA BRONCHIALE E GRAVIDANZA



Dr.ssa Noemi Grassi
U.O. PNEUMOLOGIA
A.O. "G.SALVINI"
Garbagnate Milanese

Prevalenza

- 8% delle donne soffre di asma durante la gravidanza
- Trend in aumento : la prevalenza dell'asma in gravidanza è passata da 6.6% a 14.7%
- *Kwon, Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:29-62*

Effetti

```
graph LR; Effetti --> A[della gravidanza sull'asma]; Effetti --> B[dell'asma sulla gravidanza];
```

della gravidanza sull'asma

dell'asma sulla gravidanza

Modificazioni indotte dalla gravidanza

- Sul tratto respiratorio
 - ↓ VRE VR CFR
 - ↑ Ventilazione /minuto
 - ↑ Consumo di O₂ (21%-35%)
 - Alcalosi respiratoria (pCO₂ 25-32 mmHg); pO₂ 105 mmHg il primo trimestre, > 95 nel terzo)
 - ↑ Escrezione renale bicarbonato
 - ↑ Desaturazione in posizione supina

Modificazioni indotte dalla gravidanza

- Sul cuore

↑ FC

↓ Pa

↑ output cardiaco 30-50% nel II trimestre

↓ output cardiaco in posizione supina

Effetti degli ormoni

1. Fattori che possono migliorare l'asma
 - Aumento di circa due volte del cortisolo sierico libero
 - Effetto broncodilatatore del progesterone
 - Ridotta broncocostrizione mediata dall'istamina
 - Broncodilatazione mediata dalla prostaglandina E

Effetti degli ormoni

2. Fattori che possono peggiorare l'asma

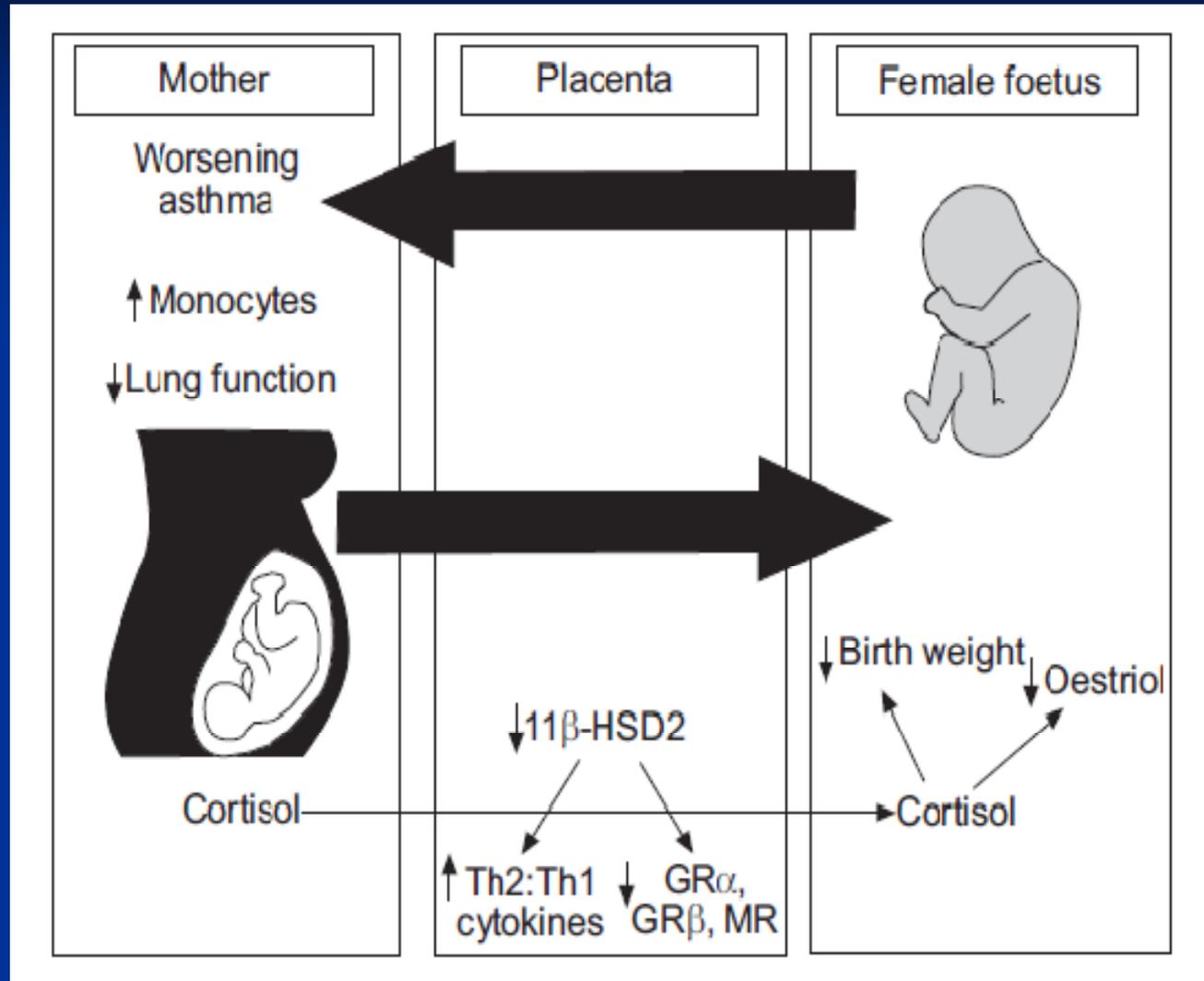
- Refrattarietà agli effetti benefici del cortisolo per legame competitivo di progesterone, aldosterone e desossicorticosterone
- Rilasciamento muscolare dello sfintere esofageo inferiore indotto dal progesterone
- Incremento prostaglandina F

Effetti del sesso fetale

E' stato osservato che l'asma materna peggiora se il feto è femmina

1. Variabilità del PEF
2. Incremento dei monociti circolanti ma non degli eosinofili
3. Ridotta attività di 11beta-HSD2 (aumento dei TH2 e ridotta espressione dei recettori dei glucocorticoidi)

Interazioni fra madre, placenta e feto femmina.



Conseguenze delle modificazioni in corso di gravidanza

- Dispnea
- Riduzione dei volumi statici (VR, VRE, CFR)
- Reflusso gastroesofageo

Calcolo corretto?

- 1/3 migliora
- 1/3 peggiora
- 1/3 invariata

Schatz, J Allergy Clin Immunol 103:S330-S336, 1999

- ✓ Effetti della gravidanza tendono ad essere simili sulle successive
- ✓ Severità dell'asma prima della gravidanza come principale fattore di rischio di esacerbazione asmatiche

NIH Publication no. 93-3279A, 1993

Effetti dell'asma sulla gravidanza

- Preeclampsia (rischio aumentato in donne con asma moderata-severa persistente)
- Basso peso alla nascita
- Nascita pretermine

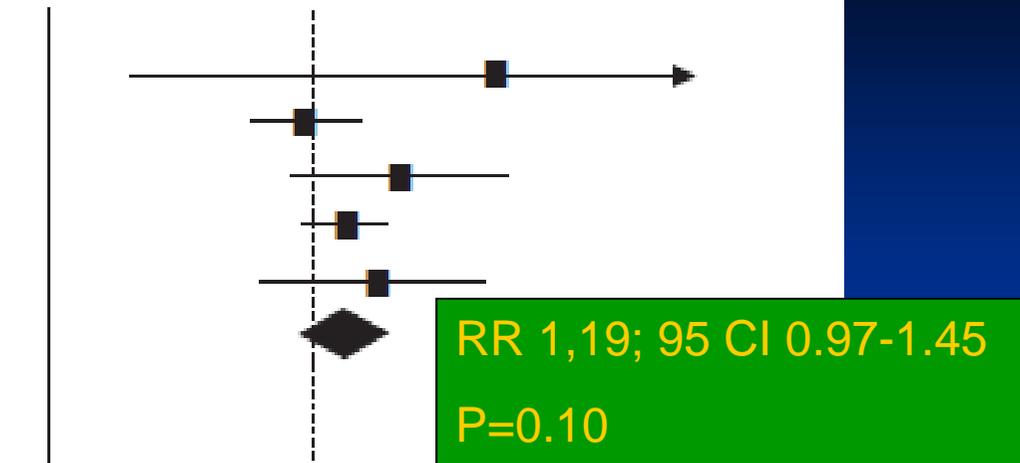


Metanalisi di associazione tra asma e basso peso alla nascita (<2500gr)

- 4 studi riferiti a donne asmatiche che non utilizzavano steroidi inalatori (Alexander, Gordon, Bahna, Lao)
- 5 studi riferiti a donne asmatiche che utilizzavano steroidi inalatori (Lao, Jana, Schatz, Bracken, Mihrshahi)
- Risultati: donne con asma che non utilizzavano corticosteroidi inalatori, avevano rischio incrementato di partorire un neonato di basso peso

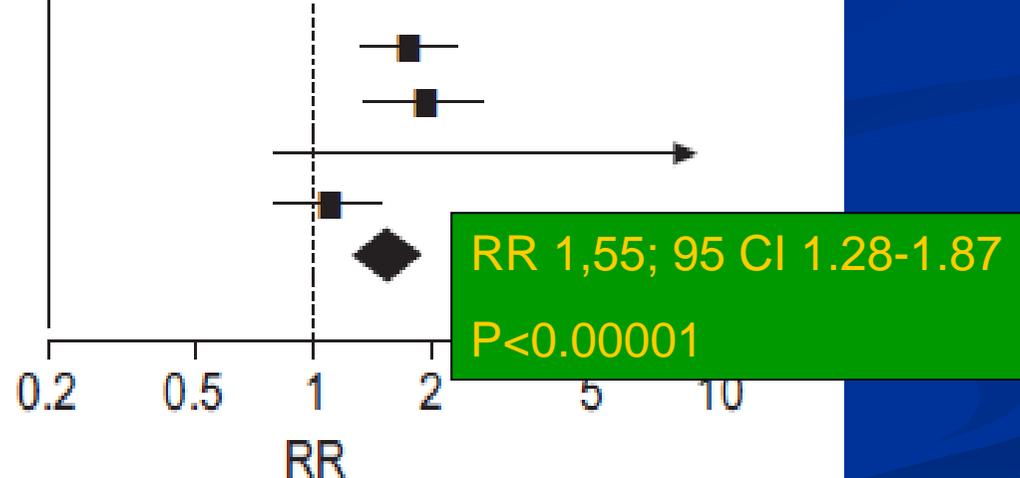
ICS use

LAO and HUENGSBURG [11]
JANA *et al.* [26]
SCHATZ *et al.* [25]
BRACKEN *et al.* [31]
MIHRSHAHI *et al.* [29]



No ICS use

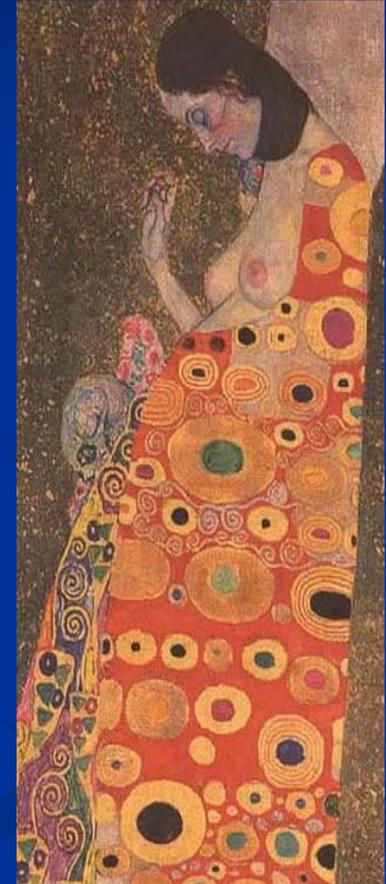
GORDON *et al.* [9]
BAHNA and BJERKEDAL [10]
LAO and HUENGSBURG [11]
ALEXANDER *et al.* [1]



0.2 0.5 1 2 5 10
RR

Meccanismi che determinano gli effetti dell'asma sulla gravidanza

- Ipossia
- Infiammazione materna
- Trattamento steroideo
- Esacerbazioni asma
- Alterata funzione placentare
- Fumo materno
- Sesso fetale



Consideriamo i punti qui presentati:

Ipossia

- Può contribuire a basso peso alla nascita, pre-eclampsia, malformazioni congenite, aborti spontanei e placenta previa
- La somministrazione di ossigeno a donne in travaglio comporta incrementati valori di ossigeno nel cordone ombelicale

Infiammazione materna

- Il rilascio di mediatori bioattivi dalla madre potrebbe essere coinvolto nel determinare un basso peso alla nascita e parto pretermine
- Tali eventi caratterizzano anche le gravidanze di madri affette da malattie croniche come artrite reumatoide, LES
- Alcuni lavori hanno dimostrato un basso peso alla nascita se le madri con asma severa sono andate incontro almeno a un episodio di asma acuto protratto

Bibliografia:

Bowden, J Rheumatol 2001;28:355-359

Jana J Obstet Gynaecol 1995;21:227-232

Trattamento steroideo

- Diversi studi hanno dimostrato l'effetto protettivo degli steroidi inalatori sul feto

Schatz. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1170-1174

Murphy Am J Respi Crit Care Med 2003;168:1317-1323

Dombrowsky Obstet Gynecol 2004; 103:5-12

Esacerbazioni asmatiche

- Sono correlate al grado di severità dell'asma materna prima della gravidanza
- Più frequenti nelle donne che non utilizzano terapia steroidea
- Asma acuta più frequente tra la 21 e la 24 settimana di gestazione
- Esacerbazioni asmatiche possono portare a alterata funzione placentare e quindi ad alterato sviluppo fetale

Alterazioni funzionali placentari

- Alterato flusso ematico placentare può contribuire a ridurre la crescita fetale
- Alterata attività enzimatica (ridotta attività dell'enzima 11beta-HSD2)

Classificazione di rischio FDA per farmaci in gravidanza

- **Categoria A**

Nessun rischio dimostrato in studi controllati, nel primo e nei trimestri successivi

- **Categoria B**

Nessun rischio in studi condotti su animali. Non eseguiti studi su donne

- **Categoria C**

Attenzione sui feti animali; nessuno studio su donne

- **Categoria D**

Evidenza di rischi per i feti umani ma i benefici superano i rischi nelle condizioni di emergenza

- **Categoria X**

Controindicati nelle donne gravide

Potenziati effetti avversi sul feto dei comuni farmaci anti asmatici

- Corticosteroidi orali
Parto pretermine, basso peso nascita, cleft dal palato (0,3%)
- Teofillina
↑ FC, vomito
- Beta 2 agonisti
↑ FC fetale e neonatale; tremori ed ipoglicemia
- Modificatori LT
Non noti gli effetti
- Decongestionanti
Vasocostrizione uterina;
gastoschisi fetale

Sicurezza dei beta agonisti in gravidanza

- Sei studi sull'uomo supportano la sicurezza dei beta agonisti short acting in gravidanza (1599 donne gravide)
- Per i beta agonisti long acting ci sono dati limitati ma il loro profilo tossicologico e farmacologico simile a quello degli short acting ne suggerisce la sicurezza
- Usi occasionali di epinefrina per attacchi asmatici severi sembrano sicuri

Farmaci antiasmatici presunti sicuri in gravidanza

- Beta 2 agonisti short e long acting (categoria C)
- Corticosteroidi inalatori (categoria C), specialmente beclometasone e budesonide
- Teofillina (categoria C); clearance ↓ al terzo trimestre
- Corticosteroidi orali se indicati (categoria C)
- Cromonici (categoria B)
- Loratidina e Cetirizina

Farmaci non consigliati in gravidanza

- Frequenti iniezioni di epinefrina (categoria C)
- Decongestionanti nasali nel primo trimestre
- Farmaci contenenti iodio
- Tetracicline (categoria D)
- Aspirina e FANS (categoria D)
- Beta bloccanti
- Prostaglandine

Obiettivi della terapia antiastmatica in gravidanza

- Controllo dei sintomi anche notturni
- Prevenzione delle riacutizzazioni
- Nessuna limitazione nelle attività
- Mantenimento di una normale funzione polmonare
- Minimo uso di beta 2 agonisti short acting inalatori
- Proteggere madre e feto da potenziali eventi avversi

Principi generali

- Ottimizzare la terapia antiasmatica (poche modificazioni sono necessarie in gravidanza se l'asma è controllata)
- Evitare l'introduzione di farmaci in gravidanza la cui sicurezza non sia comprovata
- Usare dosi adeguate di farmaci per controllare i sintomi ed evitare l'ipossia
- E' essenziale garantire l'ossigenazione adeguata del feto

Componenti del trattamento antiasmatico

- Strumenti di valutazione oggettiva dello stato asmatico
- Educazione del paziente
- Evitare l'esposizione a fattori scatenanti attacchi asmatici
- Trattamento farmacologico secondo le linee guida
- Diagnosi e trattamento di rinite, sinusite e reflusso gastroesofageo se presenti

Allergeni animali



Allergeni alimentari (es: nocciole)



Ottimizzazione delle misure non farmacologiche

- Educazione e monitoraggio PEF
- Evitare triggers asmatici
- Stop fumo
- Minimizzare infezioni delle alte vie con lavaggi salini
- Drenaggi posturali del muco
- Tecniche di rilassamento per controllare i sintomi

Allergeni da parassiti (acari)



Pollini



Allergeni vegetali (es: Ambrosia)



Step 1: asma lieve intermittente

- Presentazione clinica
Sintomi intermittenti
Brevi riacutizzazioni
Sintomi notturni < 2/mese
FEV₁ > 80% del predetto
- Terapia cronica
Non necessaria
- Farmaci nelle acuzie
Beta 2 agonisti inalatori

Step 2: asma lieve persistente

- Presentazione clinica

Sintomi > 2/settimana

Sintomi notturni > 2/mese

FEV1 > 80% del predetto

- Terapia cronica

Basse dosi di steroidi inalatori (Budesonide, beclometasone), seconda scelta: cromonici, antagonisti recettoriali leucotrieni, teofillina

- Farmaci nelle acuzie

Beta 2 agonisti inalatori

Step 3: asma di entità moderata persistente

- Presentazione clinica

Sintomi quotidiani

Uso quotidiano di beta 2 agonisti

Sintomi notturni > 1/sett

FEV1 60-80% del predetto

- Terapia cronica

Basse dosi di steroidi inalatori + beta.2 agonisti oppure
aumento dosaggio steroidi inalatori

.Alternativa: steroidi inalatori basse dosi associata a
teofillina o antagonisti recettoriali dei leucotrieni

- Farmaci nelle acuzie

Beta 2 agonisti inalatori

Step 4: Asma severo persistente

- Presentazione clinica

Sintomi quotidiani

Risvegli notturni frequenti

Frequenti esacerbazioni

FEV1 < 60%

- Terapia cronica

Steroidi inalatori ad alte dosi

Beta 2 agonisti long acting e se necessari steroidi orali.

- Farmaci nelle acuzie

Beta 2 agonisti short acting, inalatori

Asma acuto

- Intervenire rapidamente
- Mantenere saturazione O₂ > 95%
- Evitare paCO₂ > 40
- Mantenere la paziente in posizione laterale sinistra
- Evitare ipotensione
- Considerare intubazione precoce

Conclusioni- Asma in gravidanza

- L'asma non controllata è un fattore di rischio per eventi avversi perinatali e l'asma stessa può essere modificata dalla gravidanza
- Terapia non dissimile da quella delle donne non in gravidanza
- Broncodilatatori inalatori e ICS sono sicuri in gravidanza, mentre l'uso di steroidi orali e di teofillina rappresenta un fattore di rischio per il parto pretermine
- L'outcome della madre e del feto migliora grazie ad una terapia aggressiva dell'asma



Grazie per l'attenzione