

ASSOCIAÇÃO ENTRE ALERGIA PRÉVIA, INFERTILIDADE E ABORTAMENTO

RENATA INDELICATO ZAC, VALESKA MARQUES DE MENEZES MACHADO, LUIZ RONALDO ALBERTI, ANDY PETROIANU*

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

RESUMO

OBJETIVO. Verificar a existência de associação entre alergia e abortamentos ou infertilidade.

MÉTODOS. O estudo retrospectivo do tipo caso-controle foi conduzido por meio de entrevistas com 250 mulheres. Dentre 40 e 60 anos, distribuídas em dois grupos: Grupo 1 (n = 162): mulheres com relato de alergia e Grupo 2 (n = 148): mulheres sem passado alérgico. As entrevistadas foram aleatoriamente abordadas pelos autores nos ambulatórios de Ginecologia e Obstetria do Hospital das Clínicas da UFMG. Todas foram identificadas de acordo com a idade e a cor da pele. Avaliou-se a incidência de abortamentos e a infertilidade. Foram excluídas pacientes quando houve dúvida em relação às respostas. Os resultados foram comparados por meio do teste Qui-quadrado. As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a $p < 0,05$.

RESULTADOS. Houve maior incidência de abortamentos detectados no grupo de pacientes com história positiva para alergia, porém sem significância estatística. Elas também tiveram maior dificuldade para engravidar. Em ambos os grupos, os abortamentos e a infertilidade foram mais frequentes nas mulheres feodérmicas, seguidas pelas leucodérmicas e melanodérmicas. Em 44,4% das pacientes do Grupo 1 houve piora das manifestações alérgicas.

CONCLUSÕES. Os resultados encontrados sugerem que a alergia relaciona-se com maior frequência de infertilidade.

UNITERMOS: Alergia. Concepção. Gravidez. Abortamento. Infertilidade. Atopia.

*Correspondência:

Av. Afonso Pena, 1626,
Apto 1901, Belo Horizonte,
MG, Cep 30130-005,
Fone/Fax: (31) 3274-7744.
petroian@medicina.ufmg.br

INTRODUÇÃO

O conceito de que o feto está completamente separado da mãe, especialmente pelo trofoblasto que envolve a placenta, está sendo questionado. Células fetais são detectadas não apenas no sangue periférico, mas também na pele e no fígado maternos¹. Portanto, a gestação bem sucedida depende da tolerância que o sistema imunitário materno tem por um novo organismo com características próprias diferentes das encontradas no ser que o abriga. Se não houver essa adaptação imunitária, o embrião é destruído e expulso².

Manifestações alérgicas decorrem de resposta exacerbada do sistema imune a substâncias antigênicas³. Estudos recentes sugerem que células T CD4+ atuam regulando a atividade de outros linfócitos, limitando sua agressividade⁴, e a alergia poderia ser parcialmente decorrente de insuficiência funcional desses linfócitos controladores. Por outro lado, a gravidez tem um efeito benéfico sobre várias doenças auto-imunes órgão-específicas mediadas por células T, tais como artrite reumatóide, esclerose múltipla e doença inflamatória intestinal^{5,6}. A expressão molecular de citocinas revelou diminuição dos níveis de mRNA da IL-18, do IFN-gama e da IL-2 nos primeiros seis meses da gestação^{7,8}.

Durante a gravidez, ocorrem mudanças no sistema imune para proteger o feto, sem comprometer as defesas maternas. A secreção local de corticosteróides, provenientes da glândula supra-renal, e mudanças na concentração de citocinas no sistema reprodutor protegem o feto contra rejeição⁹. Ocorrem também alterações no balanço de citocinas Th1 / Th2, com predominância de Th2, que faz parte das reações alérgicas¹⁰. Apesar de o número de leucócitos estar aumentando, suas funções são deprimidas e o sistema humoral é afetado pela

hemodiluição fisiológica da gravidez. Essas modificações no sistema imunitário podem facilitar a instalação de infecções e mudanças no padrão das reações alérgicas durante o período gestacional¹¹.

Os fatores imunitários mais importantes na perda gestacional de repetição são os auto-anticorpos antifosfolípidios, denominados anticoagulante lúpico e anticardiolipina. Essas substâncias interferem nos mecanismos de coagulação dependentes dos fosfolípidios, causando desequilíbrio da produção de prostaglandinas, com predominância do tromboxane (vasoconstritor e agregante plaquetário) em detrimento da prostaciclina (vasodilatadora e antiagregante plaquetária). Esse fenômeno determina aumento dos eventos trombóticos, levando à ocorrência de infarto e trombose placentária¹².

Segundo alguns trabalhos, os abortamentos e a dificuldade para engravidar constituem uma falha ocasional dos mecanismos protetores da gestação. São fatores que contribuem para a perda do embrião e do feto:

- anormalidades cromossômicas do embrião e más-formações fetais, que se associam a degeneração hidrópica da placenta e dificuldade de nidação e desenvolvimento do ovo;
- ativação de mecanismos da coagulação, que provocam vasculite, com conseqüente redução do suprimento sanguíneo para o embrião implantado;
- distúrbios hormonais, como diabetes melitus, por produzir hipoxia capaz de interferir na organogênese; hipotireoidismo, pela presença de anticorpos antitireóides; deficiência de progesterona, necessária para estimular o endométrio e manter o zigoto;
- processos infecciosos, por interferir na organogênese, provocar febre e ser responsável por teratogênese embrionária;

- alterações anatômicas, por falta de endométrio para dar suporte à implantação do saco gestacional;
- doenças crônicas, como tuberculose, carcinomatose e lúpus descontrolado;
- tabagismo, por aumento no risco de anormalidades cromossômicas; alcoolismo e uso de drogas, principalmente cocaína, devido à vasoconstrição que provocam;
- exposição à radiação;
- traumatismos abdominais, que podem provocar ruptura uterina¹³⁻¹⁷.

A possível associação entre alergia e gravidez tem sido pouco estudada. Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho foi verificar a existência de relação entre alergia e abortamentos ou dificuldade para engravidar.

MÉTODOS

A presente pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque e da Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos¹⁸ e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob protocolo ETIC 215/02 em 18/12/2002.

Este estudo foi retrospectivo, do tipo caso-controle e conduzido por meio de entrevistas, após consentimento informado, com 250 mulheres entre 40 e 60 anos de idade. As pacientes foram aleatoriamente abordadas pelos autores nos ambulatórios de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da UFMG. A veracidade dos dados foi estimulada pela garantia de sigilo quanto à identificação e respostas.

Foram investigadas manifestações alérgicas passadas ou presentes, incluindo rinites, *rash* cutâneo, dermatite atópica e alergias provocadas por reações específicas a comida, substâncias químicas, medicamentos ou outros antígenos. O diagnóstico de alergia foi dado pelos autores do trabalho com base nos dados fornecidos pelas pacientes, seguindo a orientação de Greco e Filogônio¹⁹.

As mulheres pesquisadas foram distribuídas em dois grupos:

- Grupo 1 (n = 162): mulheres com relato de alergia
- Grupo 2 (n = 148): mulheres sem passado alérgico

Todas as entrevistadas foram identificadas de acordo com a idade e a cor da pele (melanodérmicas, feodérmicas, leucodérmicas). Avaliaram-se a incidência de abortamentos e a dificuldade para engravidar. Considerou-se abortamento a interrupção da gravidez antes de 20 semanas de gestação²⁰. Infertilidade foi definida como a não obtenção de gestação após o período de um ano com atividade sexual regular sem uso de método anticoncepcional²¹.

Foram excluídas as pacientes que tiveram dúvida em suas respostas às perguntas formuladas. O dimensionamento da amostra teve por base o cálculo amostral normal segundo a fórmula: $n = z^2_{1-\alpha/2} / 4d^2$, considerando-se $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,90$. Portanto, a amostra mínima confiável é de 96 pacientes, limite inferior ao utilizado no presente trabalho. Os resultados foram comparados por meio do teste Qui-quadrado. As diferenças foram consideradas significativas para valores correspondentes a $p < 0,05$.

Tabela 1 – Ocorrência de abortamento em mulheres alérgicas e não alérgicas

	Alérgicas	Não alérgicas	
Com abortamento	58	39	p = 0,073
Sem abortamento	104	109	
	162	148	

Tabela 2 – Ocorrência de infertilidade em mulheres alérgicas e não alérgicas

	Alérgicas	Não alérgicas	
Com infertilidade	40	17	p = 0,0027
Sem infertilidade	122	131	
	162	148	

RESULTADOS

A maior parte das mulheres entrevistadas não relatou passado de abortamento ou dificuldade para engravidar. Houve mais abortamentos no grupo de pacientes com história positiva para alergia do que no grupo das pacientes não alérgicas ($p = 0,073$), mas esse valor não atingiu significância estatística (Tabela 1). Infertilidade também foi relatada com mais frequência pelas mulheres alérgicas em comparação com as não-alérgicas ($p = 0,0027$) (Tabela 2).

A maioria das mulheres melanodérmicas apresentava algum tipo de alergia ($p = 0,0174$), enquanto entre as mulheres feodérmicas houve predomínio de não-alérgicas ($p = 0,00089$) (Tabela 2). Comparando os dados relativos às mulheres alérgicas leucodérmicas, melanodérmicas e feodérmicas observa-se que os abortamentos foram mais frequentes nas feodérmicas (7,4%), seguidas pelas leucodérmicas (6,1%) e melanodérmicas (5,2%), porém sem diferença entre elas ($p = 0,16$). Da mesma maneira, a dificuldade para engravidar foi maior nas mulheres feodérmicas (5,8%), seguidas pelas leucodérmicas (4,5%) e melanodérmicas (2,6%) ($p = 0,016$) (Tabela 3).

Com respeito às mulheres não-alérgicas, o abortamento também foi mais frequente nas feodérmicas (8,7%), seguidas pelas leucodérmicas (2,6%) e melanodérmicas (1,3%) ($p = 0,00005$). De forma similar, infertilidade foi maior nas pacientes feodérmicas (3,9%), seguidas pelas leucodérmicas (1,3%) e melanodérmicas (0,32%) ($p = 0,0059$) (Tabela 2).

Em 72 das 162 pacientes do Grupo 1 (44,4%) houve piora das manifestações alérgicas relacionadas com a gravidez. Dessas, a maioria apresentou agravamento da alergia após o fim da gestação (33,3%) enquanto que para 11,1% essa mudança ocorreu durante a gravidez ($p = 0,000001$). A persistência da piora alérgica após o fim da gestação foi variável, durando em alguns casos mais de um ano.

DISCUSSÃO

O sistema imunitário tem a função de reconhecer e elaborar mecanismos para remover e eliminar toda estrutura que não seja geneticamente idêntica ao organismo. O novo conceito possui, além da carga genética da mãe, antígenos de origem paterna. Nesse sentido,

Tabela 3 – Incidência de abortamento e dificuldade para engravidar de acordo com a cor da pele e a presença de manifestações alérgicas

Cor da pele	Alérgicas				Não alérgicas			
	Abortamento		Dificuldade para engravidar*		Abortamento*		Dificuldade para engravidar*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Leucodérmica*	19	6,1	14	4,5	8	2,6	4	1,3
Feodérmica**	23	7,4	18	5,8	27	8,7	12	3,9
Melanodérmica***	16	5,2	8	2,6	4	1,3	1	0,32

* Não houve diferença entre os dois grupos

** Diferença entre os dois grupos significativa para $p = 0,00089$

*** Diferença entre os dois grupos significativa para $p = 0,0174$

sob aspecto imunitário, o embrião pode ser considerado um aloenxerto que deveria ser rejeitado²². Entretanto, mudanças que ocorrem no sistema imune da mulher grávida, como a secreção local de corticóides, mudanças na secreção de citocinas no sistema reprodutor e imunodepressão, parecem ser efetivas na proteção do feto contra rejeição. Evidências sugerem que uma resposta imune do tipo Th1 esteja associada ao fenômeno da rejeição, enquanto a resposta do tipo Th2 estaria ligada à tolerância imunitária e progressão gestacional. Assim, durante a gestação, ocorre uma alteração na resposta Th1 no sentido de Th2^{7,23,24,25}.

A estimulação antigênica pode levar à diferenciação dos linfócitos T CD4+ em direção às subpopulações Th1 ou Th2, que possuem funções e padrões de produção de citocinas relativamente restritos. Células do tipo Th1 secretam IL-2 e interferon gama, que são efetores da imunidade celular e das reações de hipersensibilidade tardia. Os anticorpos estimulados na resposta Th1 são efetivos na ativação do complemento e na opsonização de antígenos para fagocitose. Assim, as células Th1 desencadeiam a defesa mediada por fagócitos. Por outro lado, as células Th2, produzem IL-4 (estimuladora da produção de anticorpos do tipo IgE), IL-5 (fator ativador de eosinófilos), e IL-10 e IL-13 (juntamente com IL-4 suprimem a imunidade celular). Portanto, a resposta do tipo Th2 é responsável pela defesa não ligada a fagócitos e pelas reações alérgicas. Uma questão importante é o fato de diferentes antígenos estimularem a diferenciação dos linfócitos T em subpopulações específicas. Os três fatores que mais atuam no direcionamento para resposta Th1 ou Th2 são as citocinas, o tipo de célula apresentadora de antígeno, bem como a natureza e quantidade de antígeno. As citocinas produzidas precocemente após a exposição antigênica influenciam a diferenciação dos linfócitos T em uma das subpopulações, sendo que o IL-12 e o interferon gama promovem o desenvolvimento de células Th1 e IL-4, que favorecem a produção de células Th2. A população de linfócitos T pode ser influenciada pelo tipo de célula que apresenta o antígeno, sendo que macrófagos são particularmente potentes na estimulação da resposta do tipo Th1. Finalmente, a afinidade das células T pelo antígeno ou a concentração de peptídeos antigênicos ligados ao MHC, aos quais as células T são expostas, também podem influenciar o desenvolvimento de resposta Th1 ou Th2¹⁵.

Levando-se em consideração a proteção exercida pela resposta imune do tipo Th2 na progressão da gestação, poder-se-ia supor que as pacientes portadoras de alergia apresentam menor incidência de abortamentos²². Entretanto, os resultados da presente pesquisa

tendem a contradizer tal associação, já que se observou indícios de maior incidência de abortamentos em mulheres alérgicas. É possível que alterações no equilíbrio de citocinas Th1 / Th2 não desempenhem papel único no desenvolvimento de abortamento espontâneo e atopia.

Estudos recentes sugerem que as chamadas células T CD4+ reguladoras seriam capazes de controlar a atividade de outros linfócitos. Sua função é definida primariamente por sua habilidade de proteger a integridade dos tecidos e órgãos, segundo modelos experimentais de tolerância natural a tecidos periféricos e a transplantes⁴. Assim, a atopia poderia ser o resultado de uma menor atuação dos linfócitos reguladores. Se isso fosse verdade, poder-se-ia explicar a maior incidência de abortamentos espontâneos em mulheres alérgicas, pois a menor atividade de células reguladoras resultaria em maior ação do sistema imunitário, com conseqüente menor tolerância do organismo materno ao novo conceito.

Apesar de a entrevista ter sido conduzida de acordo com a lembrança das pacientes sobre passado de alergia e história gestacional, consideraram-se apenas as respostas das entrevistadas que não tiveram dúvida relativa à pesquisa ou às perguntas feitas. Foram incluídas neste trabalho apenas as mulheres que garantiram a certeza da veracidade das suas respostas. Quando houve qualquer dúvida, a mulher foi retirada desta pesquisa. Assim, dos grupos iniciais de 200 pacientes cada, permaneceram 162 mulheres no Grupo 1 e 148 no Grupo 2. As demais entrevistadas foram descartadas deste estudo. Ainda assim, a casuística final foi suficiente para comparação estatisticamente válida.

A maior dificuldade para engravidar das mulheres alérgicas seria explicada pelo mecanismo que elimina o conceito, uma vez que tal dificuldade pode refletir a ocorrência de abortamentos espontâneos repetidos e precoces, que passariam despercebidos.

A piora dos sintomas alérgicos durante ou após a gestação, observada em 44% das mulheres alérgicas, pode ser esperada, se forem consideradas evidências de que durante a gestação ocorre mudança do padrão de resposta imunitária de Th1 para Th2, que, além de ser protetora na progressão da gravidez, também media as reações alérgicas²². A persistência da piora alérgica por até mais de um ano após o fim da gestação talvez seja causada pela manutenção das alterações imunitárias ocorridas na gravidez²⁶. No entanto, esse fenômeno não é constante^{27,28}. Schatz e Zeiger²⁹ observaram, em estudo com mulheres grávidas alérgicas, que em 34% delas pioram os sintomas nasais, 15% apresentaram melhora e 45% não tiveram alterações em sua alergia. No estudo atual, em aproximadamente metade das entrevistadas houve piora dos sintomas alérgicos, enquanto que a outra

metade permaneceu inalterada. Assim, aparentemente não se pode prever a evolução da alergia durante a gravidez, para cada mulher, individualmente.

Foram encontradas diferenças na incidência de alergia nas pacientes das diferentes etnias, com frequência maior de abortamentos e dificuldade para engravidar nas mulheres feodérmicas, tanto alérgicas quanto não-alérgicas. Parece não haver evidência documentada da existência de relação entre alergia e cor da pele e a revisão da literatura não trouxe subsídios para explicar esses resultados.

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados sugerem que a alergia associa-se a maior frequência de infertilidade.

Conflito de interesse: não há.

SUMMARY

ASSOCIATION OF ALLERGY, INFERTILITY AND ABORTION

BACKGROUND. To verify the relation between allergy and abortion or infertility.

METHODS. A retrospective study was carried out by interviewing 250 women between 40 and 60 years of age, divided into two groups: Group 1 (n = 162): allergic women and Group 2 (n = 148): women with no record of allergy. Patients were randomly assessed at the Gynecology and Obstetric day care units of the "Hospital das Clínicas - UFMG". Women in both groups were identified according to their age and skin color. Previous abortion episodes and difficulty to become pregnant were recorded. Doubts related to these replies excluded the woman from this study. Results were compared using the chi-square test. Differences were considered significant for values corresponding to $p < 0.05$.

RESULTS. A higher incidence of difficulty to become pregnant was observed among the allergic patients in comparison to those non-allergic. In both groups, abortion and infertility were more frequent in Mulatto, followed by Caucasians and Black women. In 44.4% of the patients of group 1 the allergic manifestations worsened.

CONCLUSIONS. The presence of allergy seems to be related to a higher rate of infertility. [Rev Assoc Med Bras 2005; 51(3): 177-80]

KEY WORDS: Allergy. Conception. Pregnancy. Abortion. Infertility. Atopy.

REFERÊNCIAS

- Tanaka A, Lindor K, Ansari A, Gershwin ME. Fetal microchimerisms in the mother. *Liver Transplant* 2000;6:138-43.
- Coulam CB. Understanding the immunobiology of pregnancy and applying it to treatment of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy* 2000;4:19-29.
- Petroianu A, Chaves DNB, Oliveira Jr O. Comparative incidence of allergy in the presence or absence of cancer. *J Int Med Res* 1995;23:358-63.
- Annacker O, Araújo RP, Defranoux OB, Bandeira. On the ontogeny of regulatory T cells. *Immunol Rev* 2001;182:5-17.
- Silva D, Spector T. The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992;11:189-94.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, Cortinnois-Tourniaire P, Moreau T, Group PiMS. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;339:285-91.
- Kruse N, Greif M, Moriabadi NF, Marx L, Toyka KV, Rieckmann P. Variations in cytokine mRNA expression during normal human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 2000;119:317-22.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Regulation of immune responses. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editors. *Cellular and molecular immunology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.205-21.
- Priddy KD. Immunologic adaptations during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonat Nurs* 1997; 26: 388-94.
- Dealtry GB, O'Farrell MK, Fernandez N. The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:107-19.
- Mac Donald PC, Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, et al. Adaptações maternas à gravidez. In: Mac Donald PC, Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV et al, editors. *Williams obstetria*. 20^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.164-94.
- Cabral ACV. Abortamento. In: Cabral ACV, editor. *Obstetria*. 2^a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p.159-70.
- Clark DA, Arck PC, Chaouat G. Why did your mother reject you? *Am J Reprod Immunol* 1999;41:5-22.
- Corrêa MD. Hemorragias da primeira metade da gravidez. In: Corrêa MD, editor. *Noções práticas de obstetria*. 12^a ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.287-330.
- Mac Donald PC, Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV, et al. Abortamento. In: Mac Donald PC, Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV et al, editors. *Williams obstetria*. 20^a ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2000. p.506-29.
- Rabelo RF, Duarte PH, Alberti LR, Petroianu A. Relação entre abortamento e doenças da tireóide. *An Paul Med Cir* 2002;129:106-10.
- Hanson LA, Dahlman-Hoglund A, Karlsson M, Lundin S, Ahlstedt S, Dahlgren U, et al. Mother-infant interactions during fetal and neonatal life with special reference to atopy. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:8-9.
- Petroianu A. Pesquisa em medicina. In: Petroianu A, editor. *Ética, moral e deontologia médicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.174-8.
- Greco DB, Filogônio CJB. Abordagem clínica do paciente alérgico e do paciente com imunodeficiência. In: Pedrosa ERP, Rocha MOC, Silva AO. *Clinica médica*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1993. p.92-125.
- Pontes MD. Abortamento. In: Halbe HW. *Tratado de ginecologia*. 2^a ed. São Paulo: Roca; 1993. p.928-35.
- Tognotti E. Esterilidade conjugal. In: Halbe HW. *Tratado de ginecologia*. 2^a ed. São Paulo: Roca; 1993. p.1367-71.
- Mattar R, Camano L, Daher S. Abortos espontâneos de repetição e atopia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25:331-5.
- Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;245:933-8.
- Alberti LR, Rabelo RF, Duarte PH, Petroianu A. Relação entre abortamento e desenvolvimento de doenças da tireóide. *Rev Med Minas Gerais* 2003;13:244-7.
- Margni RA, Zenclussen AC. During pregnancy, in the context of a Th2-type cytokine profile, serum IL-6 levels might condition the quality of the synthesized antibodies. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:181-7.
- Watanabe M, Iwatani Y, Kaneda T, Hidaka Y, Mitsuda N, Morimoto Y, et al. Changes in T, B and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:368-77.
- Perlow JH, Montgomery D, Morgon MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:963-7.
- Gelber M, Sidi Y, Gassner S, Ovadia Y, Spitzer S, Weinberger A, et al. Uncontrollable life-threatening status asthmaticus. *Respiration* 1984;46:320-2.
- Schatz M, Zeiger RS. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. *Allergy Proc* 1988;9:545-54.

Artigo recebido: 01/03/04

Aceito para publicação: 13/10/04