



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO DE REVISÃO

Rhinitis and pregnancy: literature review[☆]

Fábio Azevedo Caparroz^{a,*}, Luciano Lobato Gregorio^a, Giuliano Bongiovanni^a,
Suemy Cioffi Izu^a, Eduardo Macoto Kosugi^b

^a Programa de Pós-graduação em Medicina, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 18 de abril de 2015; aceito em 23 de abril de 2015

KEYWORDS

Rhinitis;
Pregnancy;
Nasal obstruction

Abstract

Introduction: There is a controversy concerning the terminology and definition of rhinitis in pregnancy. Gestational rhinitis is a relatively common condition, which has drawn increasing interest in recent years due to a possible association with maternal obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and unfavorable fetal outcomes.

Objective: To review the current knowledge on gestational rhinitis, and to assess its evidence.
Methods: Structured literature search.

Results: Gestational rhinitis and rhinitis “during pregnancy” are somewhat similar conditions regarding their physiopathology and treatment, but differ regarding definition and prognosis. Hormonal changes have a presumed etiological role, but knowledge about the physiopathology of gestational rhinitis is still lacking. Management of rhinitis during pregnancy focuses on the minimal intervention required for symptom relief.

Conclusion: As it has a great impact on maternal quality of life, both the otorhinolaryngologist and the obstetrician must be careful concerning the early diagnosis and treatment of gestational rhinitis, considering the safety of treatment measures and drugs and their current level of evidence.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.04.011>

* Como citar este artigo: Caparroz FA, Gregorio LL, Bongiovanni G, Izu SC, Kosugi EM. Rhinitis and pregnancy: literature review. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:113-9.

* Autor para correspondência.

E-mail: f.caparroz@hotmail.com (F.A. Caparroz).

PALAVRAS-CHAVE

Rinite;
Gestação;
Obstrução nasal

Rinite na gestação: revisão de literatura**Resumo**

Introdução: Há grande confusão quanto à terminologia e definição da rinite na gestação. A rinite gestacional é uma condição relativamente comum que vem ganhando importância nos últimos anos pela descoberta de sua associação com a SAOS materna e possíveis desfechos desfavoráveis ao feto. Há pouca evidência na literatura nacional sobre o tema.

Objetivo: Revisar o conhecimento científico atual sobre a rinite na gestação e suas evidências disponíveis.

Método: Revisão de literatura estruturada.

Resultados: A rinite gestacional e a rinite “durante a gestação” são condições com alguns pontos de fisiopatologia e tratamento semelhantes, mas com definições e prognósticos diferentes. O papel dos hormônios nessas condições vem sendo sugerido por muitos trabalhos, mas o conhecimento sobre a fisiopatogenia da rinite gestacional ainda é escasso. O manejo da rinite na gestação requer o mínimo de intervenção com o maior alívio sintomático possível.

Conclusão: Dado o grande impacto na qualidade de vida da gestante, tanto o otorrinolaringologista quanto o obstetra devem estar atentos para o diagnóstico precoce e manejo desta entidade, considerando o perfil de segurança e o nível de evidência das medidas e medicamentos disponíveis atualmente.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A rinite gestacional é uma condição relativamente comum e pouco discutida na literatura nacional. Ela vem ganhando importância nos últimos anos principalmente pela descoberta de sua associação com o ronco e com a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) na gestação e, indiretamente, com a pré-eclâmpsia, importante causa de morbidade e mortalidade materna.¹ Além disso, há trabalhos que mostram sua associação com a hipertensão gestacional, retardo de crescimento intrauterino e menores escores de Apgar em recém-nascidos.^{1,2}

Os primeiros trabalhos que relacionavam o sintoma de obstrução nasal com os hormônios femininos surgiram no final do século XIX.¹ Em 1884, Mac Kenzie³ apresentou uma série de observações do aumento de volume das conchas inferiores durante a menstruação e o estímulo sexual, expandindo suas teorias para a gestação em 1898.⁴ No entanto, foi somente em 1943 que Mohun⁵ apresentou uma série de casos da entidade que seria a precursora da rinite gestacional, denominando-a “rinite vasomotora da gestação”. Os sintomas nasais apareceriam do terceiro ao sétimo mês de gestação e normalizariam normalmente até dez dias após o parto.⁵

Ainda hoje, muito se confunde em relação à terminologia da rinite gestacional. Alguns autores denotam a importância em se distinguir a rinite “durante a gestação” da rinite gestacional (ou rinite induzida pela gestação). A rinite durante a gestação é uma entidade que inclui todos os tipos de rinite (alérgica, medicamentosa, não alérgica, com componente vasomotor, entre outras), as quais estariam presentes antes, durante e após a gestação por definição.⁶ Já a rinite gestacional propriamente dita é definida como obstrução nasal que não estava presente antes da gestação, tipicamente ocorrendo no segundo ou terceiro trimestre, com duração igual ou maior que seis semanas, não apresentando causa

alérgica ou sinais de infecção da via aérea superior e com resolução completa dos sintomas em até duas semanas após o parto.^{1,7,8}

O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura sobre a rinite gestacional e estender alguns conceitos com base comparativa (como fisiopatogenia e tratamento) para outros tipos de rinite na gravidez.

Método

Revisão da literatura nas bases Pubmed, Medline e Scielo, com os termos “*rhinitis and pregnancy*”. Dos 506 artigos listados inicialmente, dois pesquisadores fizeram, independentemente, a seleção de 66 e 59 deles, respectivamente, tendo como critérios os artigos que abordavam a rinite gestacional ou outros tipos de rinites durante a gravidez como temas principais. Foram então selecionados 40 artigos comuns entre as duas seleções, incluindo os mais relevantes quanto aos critérios de definição, diagnóstico, etiologia, etiopatogenia, diagnóstico diferencial e tratamento, tanto da rinite gestacional quanto da rinite durante a gestação. A distribuição dos artigos encontrados segundo natureza do tema está mostrada na tabela 1.

Incidência e prevalência

Aproximadamente 20-40% das mulheres reportam sintomas de rinite durante sua infância ou adolescência, e 10-30% dessas mulheres relatam piora dos sintomas durante a gestação.⁹ Estudos populacionais com amostras relativamente pequenas normalmente não fazem a distinção da rinite gestacional de outros tipos de rinite, mostrando uma prevalência que varia entre 18 a 30% (para todos os tipos de rinite durante a gra-

Tabela 1 Natureza dos artigos encontrados e correspondência nas referências

Natureza dos artigos	Número de artigos	Número nas referências
Revisão do tema	5	1, 7, 11, 20 e 41
Diagnóstico	2	9 e 28
Artigos históricos	3	3, 4 e 5
Prevalência e incidência somente	1	10
Fisiopatologia e fisiopatogenia	10	8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 26
Tratamento	5	6, 24, 27, 35 e 38
Desfecho e condições associadas	15	2, 21, 22, 23, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39 e 40

videz).⁷ O maior estudo populacional sobre prevalência foi realizado na Suécia por meio de questionários e incluiu 599 pacientes, excluindo as que já apresentavam sinais de rinite antes da gestação, mostrando uma prevalência de rinite gestacional de 22%.¹⁰

Outro estudo recente, no entanto, abordou 109 gestantes por meio de questionários e rinoscopia anterior e chegou à prevalência de 9% para a rinite gestacional, tendo sido condizente com outros estudos.¹¹ Não foram encontrados dados brasileiros acerca da prevalência da rinite gestacional. Essa variação de prevalência deve-se não só à dificuldade de acesso e diagnóstico da doença e à necessidade de um critério restrito, mas também ao fato de que a rinite, assim como a asma, pode piorar, melhorar ou permanecer inalterada ao longo do curso da gestação, sendo também uma doença que varia em apresentação clínica ao longo das semanas gestacionais e de acordo com a predisposição genética de cada paciente.⁹

Etiologia e fisiopatogenia

Apesar de muitos fatores etiológicos terem sido propostos, o conhecimento atual sobre a fisiopatogenia da rinite gestacional ainda é escasso.^{7,9} Pressupõe-se que o hormônio trofoblástico placentário possa estimular a hipertrofia da mucosa nasal durante a gestação.⁹ Além disso, o estrogênio pode contribuir para esse efeito pelo aumento do receptor de histamina na microvasculatura e nas células epiteliais.¹² A progesterona também pode desempenhar um papel otimizando a vasodilatação local no nariz pelo aumento do volume de sangue circulante que ocorre fisiologicamente na gravidez.¹³

Estudos sobre a fisiologia nasal demonstraram alterações significativas na rinoscopia anterior, na rinomanometria e em escores de questionários específicos de rinite compatíveis com a diminuição da patência da passagem de ar pela cavidade nasal com o decorrer da gravidez.¹⁴ Entretanto, todos esses dados – incluindo o papel dos hormônios – são conflitantes, uma vez que há trabalhos demonstrando a melhora da obstrução nasal no decorrer da gestação em uma parcela significativa de pacientes.¹⁵

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento da rinite gestacional, o tabagismo foi o único identificado com evidência significativa.^{7,16} Esse mesmo estudo identificou que a IgE específica para ácaro encontrado na poeira domiciliar foi um fator predisponente para o desenvolvimento da doença.¹⁶ Não há associação entre rinite gestacional e asma pré-

-existente.⁸ Também não se observou associação com a idade materna, idade gestacional, sexo da criança e paridade.^{1,7,17} Em relação à rinite alérgica propriamente dita, observou-se que os achados de microscopia eletrônica de gestantes com sintomas nasais eram idênticos àsqueas com rinite alérgica.¹⁸

Considerando este fato e que uma proporção considerável de pacientes com rinite gestacional apresenta sensibilidade para o ácaro encontrado na poeira domiciliar, foi sugerido que as pacientes com rinite gestacional representam um subgrupo de rinite alérgica, no entanto, com resolução espontânea após o parto, segundo a definição.⁷ Além disso, marcadores séricos para doença alérgica, como a molécula de adesão intercelular solúvel-1 (sICAM-1), não estão elevados na rinite gestacional.⁷

Diagnóstico e significado clínico

A rinite gestacional se caracteriza por obstrução nasal nas últimas seis ou mais semanas de gestação, com resolução completa em até duas semanas após o parto.^{1,7,8} O diagnóstico é clínico e pode ser suscitado apenas pelo sintoma de piora da obstrução nasal (o qual não estava presente previamente) em pacientes gestantes e que não seja secundário a outras condições – o diagnóstico diferencial abrange rinossinites, rinite alérgica propriamente dita, rinite medicamentosa, infecção aguda ou subaguda da via aérea superior e granuloma gravídico.^{1,9}

É importante ter senso crítico no critério de obstrução nasal da gestante, considerando positivo somente uma piora do padrão ou um sintoma que tem impacto considerável na qualidade de vida da paciente, uma vez que essa é uma alteração que faz parte da fisiologia normal da gravidez.¹⁹ Além da obstrução, pacientes com rinite gestacional podem apresentar frequentemente coriza.¹

A rinite alérgica geralmente é um quadro preexistente, que também pode se manifestar durante a gestação. Ao contrário da rinite gestacional, na qual a obstrução nasal é o principal sintoma, nos quadros de rinite alérgica durante a gravidez, as pacientes apresentam coriza, prurido e espirros, além da congestão nasal.⁹

A obstrução nasal causada pela rinite – gestacional ou não – pode estar associada com uma piora da qualidade do sono da gestante, além do ronco e da apneia obstrutiva do sono (AOS), apesar de a última poder ser resultado de uma combinação de fatores, com participação do ganho de peso no decorrer da gravidez.²⁰

A respiração oral causada pela piora da obstrução nasal durante a rinite gestacional pode levar a uma redução da inalação de óxido nítrico (NO) – produzido principalmente nos seios maxilares – até o pulmão, no qual possui um efeito redutor da resistência vascular, além da melhora da oxigenação local.^{1,7} Essa redução da inalação de NO pulmonar pode ter efeito deletério no feto, levando a hipertensão materna, retardo de crescimento intrauterino, pré-eclâmpsia e menores escores de Apgar do recém-nascido.^{1,2} Além disso, a obstrução nasal com prejuízo da qualidade do sono pode levar a abuso de descongestionantes tópicos nasais, levando a uma rinite medicamentosa associada ao quadro que geralmente não se resolve após o parto.²¹ Entretanto, não há evidência suficiente para estabelecer uma associação entre rinite gestacional e um desfecho desfavorável na gravidez.⁷

Alguns autores, ao comparar o peso de nascimento entre gestantes atópicas e não-atópicas, sugeriram que a atopia, ao favorecer um padrão Th2 de resposta imunológica, levaria a melhores desfechos da gravidez.²¹ No entanto, esses resultados podem apresentar um fator de confusão, uma vez que a atopia tem maior incidência em grupos socioeconômicos mais altos, os quais tendem a ter um cuidado nutricional maior.^{7,22} Em um trabalho nacional com 230 gestantes, não houve associação entre aborto de repetição e atopia.²³

Tratamento

Em relação ao tratamento, a maioria dos trabalhos mostra um consenso quanto à importância das medidas educacionais como primeira escolha e medida adjuvante no manejo da rinite gestacional, principalmente pelo fato de que os sintomas resolvem espontaneamente após o parto.^{7,24} Com a orientação logo no início da gestação, as pacientes tendem a recorrer menos aos descongestionantes tópicos e irão apresentar menores chances de desenvolver rinite medicamentosa associada.²⁵

O exercício físico tem um efeito já bem estabelecido na melhora da obstrução nasal,²⁶ no controle do peso e na melhora do padrão de sono da gestante.²⁴ Elevar a cabeceira da cama em 30° a 45° também pode ajudar na melhora da obstrução nasal durante a noite. Além disso, a lavagem nasal com soluções salinas fornece um bom alívio temporário dos sintomas, apesar de não haver estudos específicos para a rinite gestacional.⁷ A tabela 2 sumariza as medidas não medicamentosas para o controle da rinite gestacional ou durante a gestação.

Em relação aos descongestionantes tópicos, podem ser divididos em medicamentos de curta duração – fenilefrina; ação intermediária – nafazolina; e ação prolongada – oxime-

tazolina e xilometazolina. Todas essas drogas recebem uma classificação “C” da FDA (*Food and Drug Administration*)²⁷ – a classificação completa da FDA das drogas na gestação é mostrada na tabela 3.

Um estudo caso-controle mostrou associação entre o uso da fenilefrina durante a gravidez e a ocorrência de malformações congênitas.²⁸ Outros estudos, porém, não conseguiram replicar tal resultado.²⁹⁻³¹ Esses estudos também não conseguiram demonstrar efeitos adversos nos descongestionantes tópicos de ação intermediária e prolongada.

Dessa forma, evidência limitada sugere que a oximetazolina possa ser utilizada ocasionalmente em um ou poucos episódios de obstrução nasal mais severa, a qual possa estar interferindo no sono da paciente, sempre com a menor dose possível e preferivelmente após o primeiro trimestre, e nunca próximo ao trabalho de parto.²⁸ Nesse sentido, já foi demonstrado que, após uma dose única de oximetazolina tópica nasal, não há alterações significativas na pressão sanguínea ou na frequência cardíaca materna, ou alterações de fluxo da artéria uterina ou dos vasos umbilicais.³²

Entretanto, em outro estudo mais recente, com 12.734 casos e 7.606 controles, realizado com crianças nascidas nos Estados Unidos e Canadá, foi sugerida a associação entre o uso de descongestionantes tópicos nasais no primeiro trimestre e estenose hipertrófica de piloro, bem como o uso de oximetazolina tópica no segundo trimestre com anormalidades no sistema coletor renal dos recém-nascidos.³³ No entanto, o estudo não menciona a quantidade e o tempo de uso das drogas.

Muitos autores recomendam não ultrapassar o período de uso de cinco, ou até mesmo três dias do descongestionante tópico nasal, pelo risco comprovado de rinite medicamentosa, a qual não cessa após o parto.⁷ É importante salientar que mesmo o uso somente noturno do descongestionante pode levar a essa condição.²⁴

O descongestionante sistêmico mais utilizado, a pseudoefedrina, também leva uma classificação “C” da FDA.^{27,28} Estudos caso-controle mostraram uma associação estatisticamente significativa entre o uso de pseudoefedrina ou fenilpropranolamina durante a gestação e o risco de desenvolver gastrosquise no recém-nascido.³⁴ Esses achados não foram replicados em revisões posteriores.²⁸ Um estudo caso-controle recente, entretanto, encontrou associação estatisticamente significativa entre o uso de fenilefrina no primeiro trimestre e defeitos de fechamento da parede do endocárdio, bem como entre o uso de fenilpropranolamina no primeiro trimestre e malformações de orelha externa e estenose hipertrófica de piloro.³³

As recomendações para o uso de descongestionantes sistêmicos durante a gravidez variam entre os diferentes países. Dados a falta de evidência até o presente momento e os

Tabela 2 Medidas não farmacológicas no tratamento das rinites na gestação

Medidas não farmacológicas nas rinites na gestação	
Medida	Benefício
Educacionais	Adjuvantes, esclarecimento e menor chance do uso de substâncias danosas ^{7,24,25}
Exercício físico	Melhora na obstrução nasal ²⁶
Lavagem nasal com solução salina	Alívio temporário dos sintomas ⁷

Tabela 3 Classificação da FDA para as drogas durante a gestação²⁷

Risco	Evidência
Risco A	Não há evidência de risco em gestantes. Estudos bem controlados não revelaram problemas no primeiro trimestre da gravidez e não há evidência de problemas no segundo e terceiro trimestres.
Risco B	Não há estudos adequados em gestantes. Experiências em animais não detectaram riscos.
Risco C	Não há estudos adequados em gestantes. Em experiências animais, houve alguns efeitos colaterais no feto, mas o benefício do produto pode justificar o risco potencial durante a gravidez.
Risco D	Há evidências de risco em fetos humanos. Só usar se o benefício justificar o risco potencial: situações de risco à vida, ou em casos de doenças graves para as quais não se possa utilizar drogas mais seguras, ou se estas drogas não forem eficazes.
Risco X	Estudos revelaram anormalidades no feto ou evidências de risco para o feto. Os riscos durante a gravidez são superiores aos potenciais benefícios. Não usar em hipótese alguma durante a gravidez.

FDA, U.S. Food and Drug Administration.

efeitos colaterais dos descongestionantes sistêmicos, os quais incluem taquicardia, ansiedade, tremores e insônia na gestante, eles devem ser evitados principalmente no primeiro trimestre, e seu uso deve ser considerado em uma relação de risco/benefício durante a gestação.^{7,28}

Quanto aos corticosteroides tópicos, está bem documentado o seu uso em outros tipos de rinite (alérgica ou não alérgica) durante a gestação, mas o efeito na rinite gestacional especificamente não foi comprovado e, portanto, não é recomendado.^{7,24} O propionato de fluticasona não mostrou um efeito significativo em um estudo duplo-cego controlado com placebo com 53 mulheres com rinite gestacional tratadas por oito semanas, quando avaliadas por escores clínicos de queixas nasais, *peak flow* expiratório e rinometria acústica antes e após o tratamento.³⁵ A segurança da budesonida inalatória, já comprovada pelos numerosos estudos nas gestantes asmáticas, sugeriu fortemente que a via intranasal de administração também fosse segura, assumindo esse medicamento a categoria “B” da FDA durante a gravidez.^{36,37} Entretanto, dado o fato de que nenhum dos corticosteroides tópicos parece ter efeitos sistêmicos adversos nas suas doses terapêuticas,³⁶ o Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI) afirma que é perfeitamente plausível continuar com um corticosteroide tópico diferente da budesonida em uma paciente com rinite alérgica que já o utilizava antes da gestação, com bons resultados.³⁸

Já em relação aos corticosteroides sistêmicos, não há estudos suficientes para gerar recomendação nos diferentes tipos de rinites durante a gravidez.⁷ Seu uso é considerado de exceção nesses casos, em curtos períodos, no sentido de aliviar o uso dos descongestionantes. O uso por períodos maiores de tempo ou em doses maiores pode levar a insuficiência adrenal, baixo peso ao nascimento e malformações congênitas, especialmente a fenda palatina.³⁹

Os anti-histamínicos, por sua vez, são reservados aos casos de rinite alérgica ou não alérgica eosinofílica. De forma geral, não há dados suficientes na literatura que sugerem que os anti-histamínicos como um grupo tenham um efeito dele-

tério na gravidez.²⁸ A clorfeniramina, a loratadina e a cetirizina têm sido recomendadas por existirem trabalhos em animais e humanos comprovando sua segurança.⁴⁰

O cromoglicato de sódio e o brometo de ipatrópio tópico, este último podendo ser utilizado quando há queixa de rinorreia acentuada, também não mostraram efeitos teratogênicos, podendo ser utilizados com segurança para a rinite alérgica durante a gestação.⁷ O uso de inibidores de antileucotrienos (como o montelucaste) para o tratamento da rinite alérgica durante a gestação não é recomendado, uma vez que há alternativas medicamentosas mais seguras.²⁸ As medidas medicamentosas, tanto na rinite gestacional quanto na rinite durante a gravidez, são resumidas na tabela 4.

Por fim, a cirurgia – redução volumétrica das conchas inferiores – tem uma papel restrito nos casos de rinite na gestação, sendo reservada para os casos mais severos, que incluem, por exemplo, gestantes com SAOS secundária à rinite gestacional e falha ao CPAP ou outros métodos terapêuticos.⁷

Conclusão

Tanto a rinite gestacional quanto a “rinite durante a gestação” são condições relativamente comuns e que vêm ganhando importância nos últimos anos, não só pela descoberta da associação com a SAOS materna e possíveis desfechos desfavoráveis ao feto, mas também pelo grande impacto na qualidade de vida na gestante.^{7,41} Tanto o otorrinolaringologista quanto o obstetra devem estar atentos para o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, considerando o perfil de segurança e a evidência atual das medidas e medicamentos disponíveis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Tabela 4 Nível de segurança das drogas mais utilizadas no tratamento das gestantes com rinite

Classificação da FDA	Classe da droga	Indicação	Nome da substância	Detalhamento
A e B	Anti-histamínicos orais	RA	Cetirizine Clofeniramina Loratadina	Segurança comprovada em animais e humanos ⁴⁰
	Corticoesteróide intranasal	RA	Budesonida	Usado com segurança em gestantes asmáticas. ³⁵ Não recomendado em RG
C	Anti-histamínicos orais	RA	Azelastina Fexofenadina	
	Corticoesteróide intranasal	RA	Fluticasona	Não são recomendados na RG ²⁴ A considerar o risco/benefício na RA, seu uso pode ser continuado se a gestante estiver usando antes da gravidez com bons resultados ³⁸
			Triancinolona Mometasona	
	Descongestionante sistêmico	RA e RG	Pseudoefedrina Fenilpropranolamina	Possível risco de gastrosquise no feto (primeiro trimestre). Taquicardia, ansiedade, tremores e insônia maternos ^{7,28}
	Descongestionante tópico	RA e RG	Felinefrina	Associação com malformações congênitas, principalmente em primeiro trimestre ^{28,33}
			Nafazolina Oximetazolina Xilometazolina	Evidência limitada sugere segurança para dose única ou poucas doses de oximetazolina após primeiro trimestre ²⁷

FDA, *United States Food and Drug Administration (U.S. Department of Health and Human Services)*; RA, rinite alérgica; RG, rinite gestacional.

Referências

- Ellegard E. Pregnancy rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2006;26:119-35.
- Franklin KA, Holmgren PA, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest*. 2000;117:137-41.
- Mac Kenzie JN. Irritation of the sexual apparatus as an etiological factor in the production of nasal disease. *Am J Med Sci*. 1884;87:360-5.
- Mac Kenzie JN. The physiological and pathological relations between the nose and the sexual apparatus of man. *Alien Neurol*. 1898;19:219-39.
- Mohun M. Incidence of vasomotor rhinitis during pregnancy. *Arch Otolaryngol*. 1943;37:699-709.
- Piette V, Daures JP, Demoly P. Treating allergic rhinitis in pregnancy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6:232-8.
- Orban N, Maughan E, Bleach N. Pregnancy-induced rhinitis. *Rhinology*. 2013;51:111-9.
- Ellegard EK. Clinical and pathogenetic characteristics of pregnancy rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;26:149-59.
- Namazy JA, Schatz M. Diagnosing rhinitis during pregnancy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14:458.
- Ellegard E, Hellgren M, Toren K, Karlsson T. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;49:98-101.
- Shushan S, Sadan O, Lurie S, Evron S, Golan A, Roth Y. Pregnancy-associated rhinitis. *Am J Perinatol*. 2006;23:431-3.
- Hamano N, Terada N, Maesako K, Ikeda T, Fukuda S, Wakita J, et al. Expression of histamine receptors in nasal epithelial cells and endothelial cells – the effect of sex hormones. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1998;115:220-7.
- Schatz M, Zeiger RS. Asthma and allergy in pregnancy. *Clin Perinatol*. 1997;24:407-32.
- Philpott CM, Conboy P, Al-Azzawi F, Murty GE. Nasal physiological changes during pregnancy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29:343-51.
- Ellegard E, Karlsson G. Nasal congestion during pregnancy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999;24:307-11.
- Ellegard E, Karlsson G. IgE-mediated reactions and hyperreactivity in pregnancy rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;37:50-5.
- Bende M, Gredmark T. Nasal stuffiness during pregnancy. *Laryngoscope*. 1999;109:1108-10.
- Topozada H, Michaels L, Topozada M, El-Ghazzawi I, Talaat M, Elwany S. The human respiratory nasal mucosa in pregnancy. *J Laryngol Otol*. 1982;96:613-26.
- Wise R, Polito A, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26:1-12.
- Namazy JA, Schatz M. Asthma and rhinitis during pregnancy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78:661-70.

21. Peter G. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. *Treat Respir Med.* 2005;4:21-9.
22. Savilahti E, Siltanen M, Pekkanen J, Kajossari M. Mothers of very low birth weight infants have less atopy than mothers of full-term infants. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1851-4.
23. Mattar R, Camano L, Daher S. Recurrent spontaneous abortion and atopy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25:331-5.
24. Ellegard E. Special considerations in the treatment of pregnancy rhinitis. *Womens Health (Lond Engl).* 2005;1:105-14.
25. Rabmurg B. Pregnancy rhinitis and rhinitis medicamentosa. *J Am Acad Nurse Pract.* 2002;14:527-30.
26. Eccles R. Nasal air flow in health and disease. *Acta Otolaryngol.* 2000;120:580-95.
27. Federal Register/Vol. 73, No. 104/Thursday, May 29, 2008/Proposed Rules. Disponivel em: <http://www.fda.gov>.
28. Incaudo GA, Takach P. The diagnosis and treatment of allergic rhinitis during pregnancy and lactation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:137-54.
29. Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol.* 1985;65:451-5.
30. Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medications use in relation to gastroschisis. *Teratology.* 1992;45:361-7.
31. Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313:347-52.
32. Rayburn WF, Anderson JC, Smith CV, Appel LL, Davis SA. Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of a long-acting intranasal decongestant. *Obstet Gynecol.* 1990;76:180-2.
33. Yau WP, Mitchell AA, Lin KJ, Werler MM, Hernández-Díaz S. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol.* 2013;178:198-208.
34. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology.* 1996;54:84-92.
35. Ellegard E, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol.* 2001;26:394-400.
36. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:736-42.
37. 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.
38. 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;90:16-22.
39. Asthma Rocklin RE. asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2011;32:189-97.
40. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;11:146-52.
41. Gilbey P, McGruthers L, Morency AM, Shrim A. Rhinosinusitis-related quality of life during pregnancy. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:283-6.