Investeşte în oameni !
FONDUL SOCIAL EUROPEAN
Programul Operațional Capital Uman
Axa prioritară: **Incluziunea socială şi combaterea sărăciei**
Domeniul major de intervenție: **Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniştilor din sectorul medical**
Titlul proiectului: **"Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniştilor din sistemul medical în județul Dâmbovița"**
Beneficiar**: SPITALUL JUDEȚEAN DE URGENȚĂ**
Numărul de identificare al contractului: ***POCU/91/4/8/109746***

UNIUNEA EUROPEANĂ

Instrumente Structurale 2014-2020

SĂNĂTATEA FEMEII ŞI A COPILULUI

GHID DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

COORDONATORI:

Dr. Alin Nicolescu
Prof. Dr. Călin Giurcăneanu
Prof. Dr. Monica Mihaela Cîrstoiu
Şef lucrări Dr. Maria Magdalena Constantin

Spitalul Județean de Urgență Târgoviște

Editura
CURTEA VECHE
București
2019

SOCIETATEA ROMÂNĂ DE DERMATOLOGIE

UNIUNEA EUROPEANĂ

Instrumente Structurale
2014-2020

SĂNĂTATEA FEMEII ŞI A COPILULUI

GHID DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

COORDONATORI:

Dr. Alin Nicolescu
Prof. Dr. Călin Giurcăneanu
Prof. Dr. Monica Mihaela Cîrstoiu
Şef lucrări Dr. Maria Magdalena Constantin

Ghid realizat în cadrul:

Investeşte în oameni !
FONDUL SOCIAL EUROPEAN
Programul Operaţional Capital Uman
Axa prioritară: **Incluziunea socială şi combaterea sărăciei**
Domeniul major de intervenţie: **Îmbunătăţirea nivelului de competenţe al profesioniştilor din sectorul medical**
Titlul proiectului: **"Sănătatea pe primul plan – pregătirea profesioniştilor din sistemul medical în judeţul Dâmboviţa"**
Beneficiar***:*** **SPITALUL JUDEŢEAN DE URGENŢĂ**
Numărul de identificare al contractului: ***POCU/91/4/8/109746***

SĂNĂTATEA FEMEII ȘI A COPILULUI

GHID DE BUNĂ PRACTICĂ MEDICALĂ

București
2019

Autori:

Prof. Univ. Dr. Monica Mihaela Cîrstoiu
Medic primar obstetrică-ginecologie
Spitalul Universitar de Urgență București
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
București

Șef Lucrări Dr. Mihai Cristian Dumitrașcu
Medic primar obstetrică-ginecologie
Spitalul Universitar de Urgență București
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
București

Asist. Univ. Dr. Florica Șandru
Medic primar dermato-venerologie
Spitalul Universitar de Urgență „Elias”
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”
București

Dr. Mara Băetu
Medic specialist endocrinologie,
Doctorand în endocrinologie U.M.F. „Carol Davila”
Institutul Național de Endocrinologie C. I. Parhon

Dr. Ludmila Călărăș
Medic primar obstetrică-ginecologie
Spitalul Clinic CF2

Dr. Andreea Isaia
Medic primar obstetrică-ginecologie
Spitalul de obstetrică-ginecologie Buftea

Dr. Diana Ioana Voicu
Medic specialist obstetrică-ginecologie
Asistent cercetare, Spitalul Universitar de Urgență
București

CUPRINS

Introducere 7

Scopul ghidului 11

Capitolul 1. Investigarea gravidelor cu risc crescut în sarcină 13

1. Diabetul zaharat şi sarcina 13

2. HTA şi sarcina 18

3. Bolile hematologice şi sarcina 25

Capitolul 2. Bolile endocrine în sarcină 43

Capitolul 3. Bolile cu transmitere sexuală şi sarcina 77

Capitolul 4. Diagnosticul şi evaluarea gravidelor cu travaliul prematur cu/fără membrane rupte (lungime col, testarea fibronectinei fetale) . . . 101

Capitolul 5. Reducerea riscului de naştere prematură 115

Reducerea riscului de naştere prematură (terapia cu progesteron, cerclaj cervical, pesar) 117

Managementul travaliului prematur 124

Tocoliza 128

Maturarea pulmonară fetală - terapia cu corticosteroizi 129

Sulfat de magneziu pentru neuroprotecție 132

Antibioprofilaxia 133

Capitolul 6. Recomandări pentru managementul travaliului prematur . 137

Intervenții materne 140

Intervenții nou-născut 146

INTRODUCERE

Prof. Dr. Monica Mihaela Cîrstoiu

Prezentul Ghid clinic din cadrul Proiectului PROGRAMUL OPEAȚIONAL CAPITAL UMAN; Axa prioritară 4 - Incluziunea socială și combaterea sărăciei Obiectivul tematic 9: Promovarea incluziunii sociale, combaterea sărăciei și a oricărei forme de Discriminare: Prioritatea de investiții 9.4: creșterea accesului la servicii accesibile, durabile și de înaltă calitate, inclusiv asistență medicală și servicii sociale de interes general Obiectivul specific 4.8: Îmbunătățirea nivelului de competențe al profesioniștilor din sectorul medical își propune să comunice clinicienilor, pacienților și cercetătorilor principii de diagnostic și obiective terapeutice precum și armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate.

Ghidurile clinice sunt concepute pentru a ajuta medicul în luarea deciziilor legate de îngrijirea și tratarea pacienților, conținutul acestora bazându-se pe o revizuire sistematică a dovezilor științifice existente (medicina bazată pe dovezi) în momentul elaborării acestora.

Ghidurile și protocoalele clinice concepute pe baza dovezilor științifice, deși consumatoare de timp și relativ dificil de elaborat și implementat, s-au dovedit eficiente în ceea ce privește creșterea calității actului medical și reducerea costurilor asistenței medicale.

Capitolul 1 se referă la Investigarea gravidelor cu risc crescut în sarcină - diabetul zaharat și sarcina, HTA și sarcina, precum și bolile hematologice în sarcină.

Diabetul zaharat este cea mai frecventă boală endocrină și este definit ca orice grad de intoleranță la glucoză cu debut în timpul sarcinii, având ca și semnificație clinică hiperglicemie datorată unei scăderi absolute sau parțiale de insulină sau unei rezistențe periferice la insulină [1]. Aproximativ 7% din sarcini sunt diagnosticate cu DZG, rezultând peste 200.000 de cazuri anual. Prevalența poate varia de la 1 la 14% din toate sarcinile, în funcție de populația studiată și de testele de diagnosticare utilizate [2].

Hipertensiunea arterială asociată sarcinii (inclusiv HTA gestațională, Preeclampsie, Eclampsie, Preeclampsie suprapusă pe HTA cronică), este una dintre complicațiile importante ce pot surveni pe parcursul sarcinii [3,4]. Se estimează că anual în lume mai mult de 4 milioane de gravide sunt diagnosticate cu preeclampsie și aproximativ 100.000 vor dezvolta eclampsia [4,5].

Trombofilia este definită ca o predispoziție la tromboză, fiind o patologie asociată cu creșterea tendinței de TEV (tromboembolism venos). Trombofiliile sunt responsabile pentru mai mult de jumătate din evenimentele tromboembolice asociate sarcinii [6].

Capitolele 2 și 3 tratează temele legate de bolile endocrine și infecțioase în sarcină. Bolile endocrine sunt frecvente pe parcursul sarcinii. Majoritatea bolilor endocrine preexistente, dacă sunt corect tratate, au un impact redus asupra morbidității materno-fetale. Diagnosticul inițial al multor afecțiuni este dificil datorită suprapunerii simptomelor care apar în timpul sarcinii normale și a celor care sugerează boli endocrine specifice, precum și de modificările în intervalele de referință pentru măsurătorile biochimice comune care apar ca urmare a modificărilor fiziologice în timpul sarcinii [7]. Bolile infectioase contactate în timpul sarcinii reprezintă o problemă de mare importanță medico-socială și preventivă. Incidența atinge 5% la nivel mondial în ceea ce privește contactarea unei boli infecțioase în timpul sarcinii. [8]

Capitolul 4 intitulat ‚Diagnosticul și evaluarea gravidelor cu travaliul prematur cu/fără membrane rupte (lungime col, testarea fibronectinei), aduce în discuție diagnosticul, evaluarea și prevenirea nașterii premature. Aproximativ două treimi dintre nașterile premature se produc după instalarea spontană a travaliului prematur, restul de o treime survenind iatrogen (operație cezariană sau inducerea travaliului prematur) pentru indicații materne sau fetale. Cea mai frecventă indicație maternă pentru terminarea prematură a sarcinii este reprezentată de preeclampsie și cea mai frecventă indicație fetală o constituie restricția de creștere intrauterină (IUGR) însoțită de suferință fetală acută [9].

Capitolele 5, 6 și 7 intitulate: ,,Reducerea riscului de naștere prematură (terapia cu progesteron, cerclaj cervical, pesar vaginal)", ,,Recomandări pentru managementul travaliului prematur", ,,Intervenții materne și Intervenții nou-născut" fac referire la opțiunile de diagnostic și terapeutice în ceea ce privește managementul travaliului prematur.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. "Gestational diabetes mellitus." Diabetes care 27 suppl 1 (2004): s88-s90.
2. Buchanan, Thomas A., and Anny H. Xiang. "Gestational diabetes mellitus." The Journal of clinical investigation 115.3 (2005): 485-491.
3. Mark A. Brown, Laura A. Magee, Louise C. Kenny, S. Ananth Karumanchi, Fergus P McCarthy, Shigeru Saito, David R. Hall, Charlotte E. Warren, Gloria Adoyi, Salisu Ishaku. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis &management recommendations for international practice. Brown, M., Pregnancy Hypertension (2018), . 2. European Society of Cardiology, ESC Clinical Practice Guidelines. Cardiovascular Diseases during
4. Pregnancy (Management of). European Heart Journal 2018 doi:10.1093/eurheartj/ehy340. 3. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Instititutes of Health, Washington, DC 2000.Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22. 4. Hughes EC (ed): Obstetric-Gynecologic Terminology. Philadelphia, FA DAvis, 1972, pp 422-423. 5. American College of Obstetrics and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 202. gestațional
5. Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics & Gynecology: January 2019 - Volume 133 - Issue 1 - p e1–e25. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.Report of th eNational Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:S1-S22.
6. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. Hematology 2005, 452-457
7. Hoenderboom, Bernice M., et al. "Relation between infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial." (2019).
8. Farnaes, Lauge, Nicole G. Coufal, and Stephen A. Spector. "Vaccine Strain Varicella Infection in an Infant With Previously Undiagnosed Perinatal Human Immunodeficiency Type-1 Infection." The Pediatric infectious disease journal 38.4 (2019): 413-415.
9. Stevenson, David K., et al. "The contributions of genetics to premature birth." Pediatric research 85.4 (2019): 416.

SCOPUL GHIDULUI

Prof. Dr. Monica Mihaela Cîrstoiu

Ghidurile clinice pentru Obstetrică și Ginecologie sunt elaborate pentru a ajuta personalul medical în stabilirea deciziilor în ceea ce privește îngrijirea pacientelor cu diferite patologii obstetricale și/sau ginecologice.

Ghidurile clinice de practică sunt compuse din afirmații elaborate sistematic cu scopul de a ajuta decizia medicului și a pacientului referitoare la forma corespunzătoare de acordare a îngrijirilor într-o situație clinică dată.

Metodologia de elaborare a ghidurilor clinice este un proces complex, ciclic și sistematic.

Trebuie menționat că ghidurile nu sunt substitute ale experienței clinice, aplicabile tuturor pacienților sau protocoale obligatorii și rigide.

Articolul 655 aliniatul (1) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății prevede:

„În acordarea asistenței medicale/îngrijirilor de sănătate, personalul medical are obligația aplicării standardelor terapeutice, stabilite prin ghiduri de practică în specialitatea respectivă, aprobate la nivel național, sau, în lipsa acestora, standardelor recunoscute de comunitatea medicală a specialității respective.”

Acest ghid conține recomandări de practică medicală bazată pe studii de amploare publicate în reviste recunoscute internațional, putând fi folosite atât de medicii ginecologi precum și de personalul medical din alte specialități în elaborarea conduitei terapeutice adecvate în cazul unei paciente gravide.

Scopul acestui ghid este de a realiza un numitor comun în gestionarea diferitelor patologii obstetricale, care ajută la obținerea și menținerea valorilor normale a analizelor de sânge, promovează creșterea în greutate maternă adecvată în cazul diabetului gestațional/HTA/bolilor endocrine precum și creșterea și dezvoltarea fetală optime și reducerea riscului de reacții adverse materne și neonatale. Un alt rol al acestui ghid este de a standardiza abordarea afecțiunilor descrise, în vederea stabilirii

managementului, al monitorizării prenatale şi al urmăririi postnatale, pentru îmbunătățirea prognosticului materno-fetal.

Ghidurile clinice prezintă şi evaluează toate dovezile disponibile la momentul elaborării (literatura de specialitate) pe o anumită patologie cu scopul de ajuta medicii în selectarea celor mai bune strategii de management pentru un pacient, cu o condiție dată, luând în considerare impactul asupra prognosticului, precum şi raportul risc-beneficiu al mijloacelor diagnostice sau terapeutice.

Ghidurile clinice ar trebui să îi ajute pe medici să ia decizii în practica lor de zi cu zi. Cu toate acestea, deciziile finale cu privire la un pacient trebuie făcute de către medicul curant. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale şi opțiunea pacientului precum şi resursele, caracteristicile specifice şi limitările instituțiilor medicale.

Date fiind posibilitatea progreselor rapide ale cunoştințelor medicale, autorii nu pot şi nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă şi completă.

Ghidurile clinice sunt necesare pentru a creşte calitatea actului medical, pentru a aduce evidența bazată pe dovezi în practică, pentru a se standardiza un consens profesional şi pentru a creşte responsabilitatea personalului medical.

Ghidurile oferă o bază obiectivă de comparare şi acumulare de experiențe.

Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual.

Ghidurile clinice, spre deosebire de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru o singură modalitate de diagnostic, management, tratament sau urmărire a unui caz sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variații ale practicii medicale pot fi necesare în funcție de circumstanțele individuale precum şi de resursele şi limitările specifice ale instituției sau tipului de practică medicală.

Capitolul 1

INVESTIGAREA GRAVIDELOR CU RISC CRESCUT ÎN SARCINĂ

Dr. Diana Ioana Voicu, Prof. Dr Monica Mihaela Cîrstoiu

1. Diabetul zaharat și sarcina

Introducere

Diabetul zaharat este cea mai frecventă boală endocrină.

Diabetul gestațional este definit ca orice grad de intoleranță la glucoză cu debut în timpul sarcinii, având ca și semnificație clinică hiperglicemie datorată unei scăderi absolute sau parțiale (relative) de insulină sau unei rezistențe periferice la insulină [1]. Aproximativ 7% din sarcini sunt diagnosticate cu DZG, rezultând peste 200.000 de cazuri anual. Prevalența poate varia de la 1 la 14% din toate sarcinile, în funcție de populația studiată și de testele de diagnosticare utilizate[2].

Un studiu efectuat de Stuebe et al. a constatat că această afecțiune este asociată cu disfuncție metabolică persistentă la femei la 3 ani de la naștere, neinfluențată de alți factori de risc clinici[3].

Screening pentru diabet zaharat în timpul sarcinii[4]

În timpul sarcinii este foarte important de identificat în care dintre cele două situații se încadrează diabetul zaharat nou descoperit:

a. Diabet gestațional - atunci când diagnosticul se pune pentru prima dată în săptămâna 24-28 de sarcină la o gravidă necunoscută anterior cu diabet. Acest tip de diabet este prezent doar pe perioada sarcinii și se va remite după naștere. Nu trebuie neglijat faptul că aceste femei au risc crescut de a face diabet zaharat tip 2 după naștere în decurs de 15-20 ani sau de a fi diagnosticate din nou cu diabet gestațional la o sarcină viitoare.
b. Diabet zaharat tip 2 (propriu-zis) este un diabet preexistent nediagnosticat anterior sarcinii, care nu se va remite după naștere.

Evaluarea riscului de diabet gestațional se va efectua cu ocazia primului consult prenatal.

Gravidele cu risc crescut de diabet gestațional vor fi supuse screening-ului pentru diabet zaharat (glicemia à jeun, Hb glicozilată) cât mai curând posibil după confirmarea existenței sarcinii.

Factorii de risc pentru diabet gestațional sunt:

- obezitatea severă,
- diagnostic anterior de diabet gestațional sau naștere a unor feți cu macrosomie pentru vârsta gestațională,
- glicozurie persistentă,
- diagnosticul de sindrom al ovarelor polichistice,
- antecedente heredocolaterale semnificative de diabet zaharat tip 2.

În cazul gravidelor cu risc moderat acestea vor efectua screening-ul pentru diabet gestațional în săptămânile 24–28 de sarcină [5].

Un nivel de glucoză plasmatică a jeun > 126 mg / dl (7,0 mmol / l) sau glicemie plasmatică recoltată în orice perioadă a zilei > 200 mg / dl (11,1 mmol/l) stabilesc diagnosticul de diabet zaharat, și se va indica testul de provocare cu glucoză.

Următorul sistem de screening în două etape pentru diabetul gestațional este în prezent recomandat în Statele Unite:

- 50 g, test de provocare la glucoză de 1 oră (TPG) - glucose challenge test,
- 100 g, test de toleranță la glucoză pe cale orală de 3 ore (TTGO) - pentru pacienții cu un rezultat GCT anormal.

În România se folosește frecvent testul de toleranță orală la glucoză folosind 75 g de glucoză - se recoltează glicemia à jeun, apoi se ingeră 75 grame glucoză, cu determinarea glicemiei la 1, 2, 3 ore după ingestie.

Efectele materne și fetale ale diabetului

Avortul spontan - incidență aproximativ 24% la pacientele diagnosticate cu diabet incorect tratat. Factorul de risc predictiv este glicemia preprandială > 120 mg/dl sau hemoglobina glicată peste 12%[6].

Naşterea prematură - incidenţa naşterii premature la pacientele diabetice este de aproximativ 10%, comparativ cu 4,5% întâlnită în populaţia generală şi este cauzată în principal de hiperdistensia uterină datorată polihidramniosului [7].

Malformaţiile fetale - diabetul nu este factor de risc pentru anomaliile cromozomiale. Cele mai frecvente malformaţii asociate cu diabetul sunt: regresia caudală, situs inversus, spina bifidă, hidrocefalia, defecte ale sistemului nervos central, anencefalia, anomalii cardiace, atrezia anală/rectală, agenezia renală, rinichiul polichistic, duplicitatea ureterală, etc [8].

Macrosomia fetală reprezintă greutatea la naştere a fătului peste 4500 grame. Antropologic feţii macrosomi prezintă depozite adipoase în exces pe umeri şi trunchi, ceea ce favorizează distocia de umăr sau creşte incidenţa naşterii prin cezariană. Hiperglicemia maternă duce la hiperinsulinemie fetală, iar aceasta din urmă stimulează secreţia de hormon de creştere. Astfel apare macrosomia [9].

Moartea fetală intrauterină de cauză inexplicabilă - este un fenomen unic în cazul sarcinilor complicate cu diabet, moartea fetală apărând în jurul vârstei gestaţionale de 35 săptămâni. Este inexplicabilă pentru că factorii care de obicei opresc fătul în evoluţie de tipul- insuficienţei utero-placentare, dezlipirea de placentă, restricţia de creştere intrauterină sau oligo/ polihidramnios nu sunt prezente[10].

Polihidramniosul - hiperglicemia fetală determină poliurie. Valorile crescute ale glucozei din lichidul amniotic sunt direct proporţionale cu valorile indexului lichidului amniotic (AFI)[11].

Conduita în sarcina diabetică

Pacientele cu diabet gestaţional/pregestaţional trebuie să-şi monitorizeze singure glicemia, cu ajutorul unui glucometru, de cel puţin 4 ori pe zi, à jeun şi postprandial, la 1 h după fiecare masă. Glicemia à jeun trebuie să fie 70-90 mg/dl, iar glicemia postprandială la 1 h, sub 120 mg/dl, acceptându-se ca limite superioare 130-140 mg/dl[12].

La pacientele cu diabet gestaţional se pune accentul pe regimul de viaţă - pacienta va respecta o dietă individualizată, în funcţie de greutatea

corporală şi înălţime stabilită de un medic diabetolog, şi printr-o activitate fizică moderată, regulată, dacă nu există contraindicaţii medicale şi obstetricale.

Dacă glicemia nu poate fi controlată cu aceste măsuri igieno-dietetice sau dacă glicemia à jeun este mai mare de 90 mg/dl la mai multe determinări într-o perioadă de 2 săptămâni, sau glicemia la 1 h postprandial este mai mare de 120 mg/dl, atunci se începe tratamentul insulinic.

Se recomandă insulină umană, fiind mai puţin imunogenică, de preferat rapidă, dozele şi timpul de administrare fiind stabilite în funcţie valorile monitorizate cu glucometru personal. Se recomandă şi analogii sintetici de insulină cu acţiune rapidă (Lispro, Aspart).

Analogii de insulină cu acţiune lentă (Glargine) necesită dovezi suplimentare de siguranţă pentru a putea fi administraţi în sarcină [13].

Antidiabeticele orale nu sunt încă recomandate în sarcină, nefiind aprobate de FDA.

Managementul diabetului gestaţional în sarcină impune control săptămânal sau la 2 săptămâni, cu determinarea proteinuriei şi clearence-ul la creatinină din urină/24 h din cauza riscului de preeclampsie.

Se recomandă naşterea la termen, dacă glicemia este normală, nu sunt complicaţii şi nu există contraindicaţii pentru analgezie epidurală/ rahianestezie sau anestezie generală.

Cezariana este indicată în cazul greutăţii fetale apreciată ecografic de peste 4500 grame. Postpartum se determină glicemia în prima zi şi în general nu este necesară insulină postpartum în cazul diabetului gestaţional [14].

La terminarea lehuziei - 6 săptămâni postpartul se reface TTOG cu 75 grame glucoză şi glicemia la 2 ore fiindcă 3-5 % dintre femeile cu diabet gestaţional vor dezvolta diabet zaharat pospartum şi vor necesita tratament [15].

Bibliografie

1. American Diabetes Association. “Gestational diabetes mellitus.” Diabetes care 27.suppl 1 (2004): s88-s90.
2. Buchanan, Thomas A., and Anny H. Xiang. “Gestational diabetes mellitus.” The Journal of clinical investigation 115.3 (2005): 485-491.

3. Stuebe AM, Mantzoros C, Kleinman K, et al. gestational glucose tolerance and maternal metabolic profile at 3 years postpartum. Obstet Gynecol. 2011 Nov. 118(5):1065-73.
4. Gilbert, Leah, et al. “How diet, physical activity and psychosocial well-being interact in women with gestational diabetes mellitus: an integrative review.” BMC pregnancy and childbirth 19.1 (2019): 60.
5. Faith, Myles S., et al. “Association of Infant Temperament With Subsequent Obesity in Young Children of Mothers With gestational Diabetes Mellitus.” JAMA pediatrics 173.5 (2019): 424-433.
6. McIntyre, H. David, et al. “Gestational diabetes mellitus.” Nature reviews. Disease primers 5.1 (2019): 47-47.
7. Tamás, Gy, and Zs Kerényi. “Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment.” Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes 109.Suppl 2 (2001): S400-S411.
8. Sheffield, Jeanne S., et al. “Maternal diabetes mellitus and infant malformations.” Obstetrics & Gynecology 100.5 (2002): 925-930.
9. Kamana, K. C., Sumisti Shakya, and Hua Zhang. “Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review.” Annals of Nutrition and Metabolism 66.Suppl. 2 (2015): 14-20.
10. O’Sullivan, John B., et al. “Gestational diabetes and perinatal mortality rate.” American journal of obstetrics and gynecology 116.7 (1973): 901-904.
11. Torres, Rebeca Monroy, et al. “Influencia de una dieta individualizada en el control de la diabetes mellitus gestacional.” Ginecologia y Obstetricia de Mexico 76.12 (2008).
12. Crowther, Caroline A., et al. “Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes.” New England Journal of Medicine 352.24 (2005): 2477-2486.
13. Gillman, Matthew W., et al. “Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity în the next generation.” Diabetes care 33.5 (2010): 964-968.
14. Couch, Sarah C., et al. “Elevated lipoprotein lipids and gestational hormones in women with diet-treated gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls.” Journal of diabetes and its complications 12.1 (1998): 1-9.
15. Gasim, Turki. “Gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes în 220 Saudi women.” Oman medical journal 27.2 (2012): 140.

2. HTA și sarcina

Definiție și clasificare

Hipertensiunea arterială este cea mai întâlnită patologie obstetricală având incidența de până la 10% din totalul sarcinilor [1].

Tulburările hipertensive în timpul sarcinii sunt clasificate în 4 categorii [2]:

- Hipertensiune arterială cronică
- Preeclampsia
- Eclampsie
- HTA cronică complicată cu preeclampsie.

Hipertensiunea gestațională

Hipertensiunea gestațională se referă la hipertensiunea arterială cu debut în ultima parte a sarcinii (> 20 săptămâni de gestație) fără alte caracteristici ale preeclampsiei și urmată de normalizarea tensiunii arteriale postpartum.

În cazul HTAIS - TA sistolică $\geq$ 140 sau TA diastolică $\geq$ 90 mm Hg pentru prima dată în sarcină, diagnosticul final este stabilit numai postpartum.

Hipertensiunea arterială înainte de sarcină sau în timpul sarcinii precoce este asociată cu un risc dublu de diabet zaharat gestațional [3].

Hipertensiunea tranzitorie a sarcinii (adică dezvoltarea hipertensiunii arteriale izolate la o VG avansată, fără alte manifestări de preeclampsie) este asociată cu dezvoltarea ulterioară a hipertensiunii arteriale cornice[4].

Preeclampsia [5]

Criterii minime	TA a $\geq$ 140/90 mm Hg după 20 săptămâni de sarcină Proteinurie a $\geq$ 300 mg/24 h sau a $\geq$ de 1 +
Criterii de certitudine	TA a $\geq$ 160/110 mm Hg Proteinurie $\geq$ 2g/24 h sau $\geq$ 2 + Creatinina serică > 1,2 mg/dL fără a fi fost anterior crescută

	Trombocite <100,000/µL Hemoliza microangiopatică – LDH crescut Creșterea transaminazelor: ALT sau AST Cefalee persistentă sau alte manifestări cerebrale sau vizuale Durere epigastrică persistentă

Deşi mecanismul fiziopatologic exact nu este înțeles clar, preeclampsia este în primul rând o disfuncție placentară care duce la un sindrom de disfuncție endotelială cu vasospasm asociat[6].

Factorii personali de risc matern pentru preeclampsie	Prima sarcină Partener nou / paternitate Vârsta mai mică de 18 ani sau mai mare de 35 de ani Istoric personal de preeclampsie Istoric familial de preeclampsie la o rudă de gradul I Rasa neagră Obezitate (IMC $\geq$30) Intervalul de timp între sarcini mai mic de 2 ani sau mai mare de 10 ani
Factorii de risc medical matern pentru preeclampsie	Hipertensiune arterială cronică - secundară (hipercortisolism, hiperaldosteronism, feocromocitom sau stenoză a arterei renale) Diabet preexistent (tip 1 sau tip 2), în special în cazul bolilor microvasculare Boala renală Lupusul eritematos sistemic Obezitatea Trombofilie Istoric migrenă [5] Utilizarea de antidepresive selective ale inhibitorilor de serotonină (ISRS) dincolo de primul trimestru [6]
Factorii de risc placentar / fetal pentru preeclampsie	Gestații multiple Hidrops fetal Boala trofoblastică gestațională Triploidie

Cele mai frecvente semne şi simptome întâlnite în preeclampsia severă sunt durerile epigastrice sau în hipocondrul drept, cefaleea occipitală (datorate creşterii perfuziei cerebrovasculare şi edemului cerebral dezvoltat secundar), scotoamele şi amauroza. Apariţia convulsiilor este semnul diagnostic pentru eclampsie.

Eclampsia

Criza eclamptică reprezintă apariţia convulsiilor la o gravidă diagnosticată cu preeclampsie, când acestea nu pot fi atribuite altor cauze. Eclampsia poate fi diagnosticată la o gravidă cunoscută cu preeclampsie, în travaliu sau postpartum. Riscul de criză eclamptică se menţine crescut şi la 24-48 h postpartum [7].

HTA cronică complicată cu preeclampsie [8]

În mod normal TA scade în trimestrul doi şi în prima parte a trimestrului trei de sarcină, revenind la normal în a doua jumătate a trimestrului trei.

Cele mai dificile cazuri sunt ale gravidelor luate în evidenţă după 20 săptămâni de sarcină, situaţie în care este dificil de stabilit diagnosticul diferenţial între o preeclampsie survenind pe fondul unei HTA preexistente sarcinii sau o unei HTA gestaţionale. O modalitate de a face distincţia între cele două forme de HTA este evaluarea unor organe ce pot evidenţia semne ale unei HTA cronice cum ar fi hipertrofia ventriculară stângă, modificări ale fundului de ochi sau afectarea funcţiei renale.

Conduita

a) *Preeclampsia moderată*

Dacă gravida este la termen (37 săptămâni sau mai mult), fătul este dezvoltat corespunzator şi colul este favorabil, se va lua în considerare opţiunea inducerii travaliului. Prognosticul unei astfel de paciente cu preeclampsie moderată este similar celui al gravidei fără complicaţia hipertensivă a sarcinii. Recomandarea de naştere se mai poate face şi

gravidelor care au >34 săptămâni de gestație și membrane rupte, restricție de creștere intrauterină sau status fetal incert [9].

b) *Preeclampsia severă*

Această patologie reprezintă o urgență obstetricală. Datorită riscului mare de apariție a eclampsiei o gravidă cu preeclampsie severă va fi internată în sala de nașteri, având la dispoziție facilități de terapie intensivă de maternitate de nivel 3. Primele două decizii terapeutice care se vor lua înainte de a începe evaluarea materno-fetală sunt prevenția convulsiilor prin administrarea de sulfat de magneziu intravenos, în doza de încarcare de 6 g administrate lent, timp de 15-20 min, urmate de administrarea pe injectomat a 2 g/h și scăderea valorilor crescute ale TA [10]. Scopul terapiei este scăderea TA sistolice sub 160 mmHg și a celei diastolice sub 110 mmHg-cele mai folosite medicamente antihipertensive folosite în preeclampsia severă au fost vasodilatatoarele periferice (Hidralazina) [11], alfa și beta-blocantele cardioselective (Labetalol) [12] și inhibitorii canalelor de calciu (Nifedipine, Isradipine)

c) *Sindromul HELLP*

Sindromul HELLP este o complicație obstetricală, ce apare mai ales în trimestrul 3 de sarcină. HELLP este un acronim ce a fost atribuit sindromului pornind de la caracteristicile acestuia: hemoliza (Hemolysis), niveluri crescute ale enzimelor hepatice (Elevated Liver enzymes) și trombocitopenie (Low Platelets).

Manifestările clinice din sindromul HELLP sunt nespecifice, ceea ce întârzie de multe ori stabilirea diagnosticului. Cele mai frecvente simptome sunt: durere epigastrică sau în cadranul abdominal drept superior, greață și vomă, stare generală alterată și cefalee. La examenul obiectiv se constată sensibilitate abdominală în cadranul abdominal drept superior, mai rar edeme sau hipertensiune [13,14].

Stabilirea diagnosticului de sindrom HELLP are în vedere următoarele criterii:

1. anomalii pe frotiul de sânge periferic (sugestive pentru anemia hemolitică);

2. bilirubina > 1,2 mg/ dL şi LDH > 600 UI/L (semne de hemoliză);
3. enzimele hepatice crescute: AST peste 72 UI/L şi LDH peste 600 UI/L;
4. numărul trombocitelor mai mic de 100.000/mm^3 [15].

Trombocitopenia este considerat indicatorul cel mai important în stabilirea diagnosticului de sindrom HELLP.

Abordarea terapeutică depinde de vârsta gestaţională şi de starea mamei şi a fătului. Pentru sarcinile de peste 34 de săptămâni naşterea este tratamentul de elecţie. Pentru cele sub 34 de săptămâni se începe tratamentul medicamentos şi, în cazul în care evoluţia este una negativă, se recurge la naştere. De obicei, sindromul se remite după naştere.

d) *Eclampsia*

Durata unei crize convulsive eclamptice este de aproximativ un minut după care se instalează o stare letargică. Aceasta poate fi urmată uneori de o nouă criză eclamptică tonico-clonică sau instalarea unei stări comatoase. După o criză convulsivă respiraţia se reia progresiv iar frecvenţa respiratorie creşte datorită hipoxiei, hipercarbiei şi lactacidemiei.

Eclampsia are riscuri de complicaţii importante inclusiv decesul materno-fetal.

Conduita într-o criză eclamptică presupune aplicarea unor măsuri rapide şi bine coordonate.

Primul gest constă în menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii superioare şi prevenirea bronhopneumoniei aspirative secundare vărsăturii sau secreţiilor orofaringiene - se va folosi o pipă orofaringiană Guedel şi gravida va fi plasată în decubit lateral.

Al doilea gest constă în abordul unei linii venoase pentru administrarea medicaţiei anticonvulsivante şi a fluidelor necesare menţinerii echilibrului hemodinamic.

Al treilea gest constă în administrarea sulfatului de magneziu pentru a stopa şi apoi a preveni convulsiile.

Al patrulea gest constă în administrarea medicaţiei antihipertensive pentru a scădea valorile crescute ale TA.

Odată stopate convulsiile şi controlată TA se pune problema modului de rezolvare a naşterii.

Operaţia cezariană va fi luată în consideraţie în cazul unei gravide stabilizate, în funcţie de statusul fetal, vârsta gestaţională, statusul colului uterin-scorul Bishop, starea membranelor, prezenţa travaliului. Vârsta gestaţională $\leq$ 30 săptămâni, un scor Bishop < 5, prezentaţia pelviană, statusul fetal incert, sunt argumente pentru operaţia cezariană.

Vârsta gestaţională $\geq$ 30 săptămâni, membranele rupte, prezenţa contracţiilor uterine, prezentaţia craniană, un status fetal bun şi un scor Bishop favorabil, sunt argumente pentru inducerea naşterii vaginale. În cazul în care singurul element defavorabil declanşării este scorul Bishop, se poate recurge la folosirea prostaglandinelor pentru inducerea travaliului [16].

Bibliografie

1. National High Blood Pressure Education Program: Working Group Report on High pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 183;51, 2000.
2. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on High pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;163:1691-1712.
3. Hedderson MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2008 Dec. 31(12):2362-7.
4. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension. 2009 May. 53(5):812-8.
5. Facchinetti F, Allais G, Nappi RE, D'Amico R, Marozio L, Bertozzi L, et al. Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. Cephalalgia. 2009 Mar. 29(3):286-92.
6. Hedderson MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2008 Dec. 31(12):2362-7.
7. Zwart JJ, Richter A, Ory F, et al. Eclampsia în the Nederland. Obstet Gynecol 2008;112:820.
8. Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer MD. Tests to predict preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham JG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 3rd ed, New York , Elsevier.
9. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, et al. Urinary placental grow factor and risk of preeclampsia. JAMA 2005;293:66-71.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin, No 33, January 2002.

11. Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone în the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 1992;167(1):879.
12. Wide-Swenson DH, Ingmarsson I, Lunell LO, et al. Calcium channel blockade (isradipine) in treatment of hypertension in pregnancy; A randomized placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1995; 173(1):872.
13. Byrne, J. J., Seasely, A., McIntire, D. D., Nelson, D. B., & Cunningham, F. G. (2019). 563: AFLP versus HELLP syndrome: Pregnancy outcomes and recovery. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 220(1), S375-S376.
14. Lisonkova, Sarka, et al. "Risk factors, pregnancy complications and severe adverse outcomes associated with HELLP syndrome: a population-based study." American Journal of Obstetrics and Gynecology 220.1 (2019).
15. Byrne, John J., et al. "863: Pragmatic laboratory studies to differentiate acute fãtty liver of pregnancy and HELLP syndrome on admission." American Journal of Obstetrics & Gynecology 220.1 (2019): S561.
16. Schaap, Timme P., et al. "A national surveillance approach to monitor incidence of eclampsia: The Netherlands Obstetric Surveillance System." Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica 98.3 (2019): 342-350.

3. **Bolile hematologice și sarcina**

Trombofilia este definită ca o predispoziție la tromboză, fiind o patologie asociată cu creșterea tendinței de TEV (tromboembolism venos).

Nu este o boală în sine, ci doar un factor de risc pentru tromboze.

Defectele trombofilice se pot însoți de următoarele manifestări:

- obstetricale - avorturi spontane repetate, restricție de creștere fetală, preeclampsie, sindrom HELLP
- neonatale- purpură fulminantă neonatală

Trombofiliile pot fi clasificate în: trombofilii ereditare și dobândite.

Diagnosticul trombofiliei [1]

Trombofilia se suspicionează în cazul în care trombozele apar în mod repetat, în lipsa unor factori favorizanți și dacă există un istoric familial și personal de tromboze venoase și/sau arteriale. Suspiciunea clinică de tromboză trebuie confirmată prin teste imagistice:

1. Ecografia Doppler – de elecție în cazul suspiciunii de TVP.
2. CT toracic, multi-scan spiral – de elecție în cazul suspiciunii de TEP (trombembolism pulmonar).
3. RMN, scintigrafia, venografia – investigații adjuvante.
4. Creșterea semnificativ a produsilor de degradare ai fibrinei de tip D-dimeri – este un indiciu important al prezenței unui proces trombotic activ.

1. **Trombofiliile ereditare și sarcină**

Factori trombofilici ereditari asociați cu hipercoagulabilitate sunt rezistența la proteina C (PC) activată, factorul V Leiden (FVL), mutația genei protrombinei (G20210A), deficitul de antitrombină, deficitul de proteină C (PC), deficitul de proteină S (PS), creșterea F VIII a și hiperhomocisteinemia [2].

Factorii de risc ai trombofiliei

Factori de risc antepartum:

- istoric personal de boală tromboembolică
- trombofilii ereditare cu risc major

Risc de tromboză	Tipul de trombofilie
scăzut	Mutația heterozigotă a factorului V Leiden Mutația heterozigotă a protrombinei G20210 Deficitul proteinei S Deficitul proteinei
crescut	Deficitul de antitrombină III Mutația homozigotă a factorului V Leiden Mutația homozigotă G20210 a genei protrombinei Dubla mutație heterozigotă a factorului V Leiden și a protrombinei G20210

- sindrom antifosfolipidic (SAFL) - comorbidități medicale (ex: patologie oncologică/hematologică cu hipervâscozitate, insuficiența cardiacă, protezare valvulară, diabet zaharat tip I cu nefropatie, sindrom nefrotic, lupus eritematos sistemic activ, boala inflamatorie intestinală, poliartrită reumatoidă, administrare curentă de medicație intravenoasă)
- obezitate anterior sau la debutul sarcinii
- vârstă $\geq$ 35 de ani - paritate $\geq$ 3 - tabagism - varicozități venoase voluminoase (simptomatice/extinse deasupra genunchiului/asociate cu flebită, edem sau modificări cutanate) – paraplegie[3]

Factori de risc obstetricali:
- sarcină multiplă
- preeclampsie/eclampsie
- operație cezariană
- naştere instrumentală/travaliu prelungit (> 24 ore)
- moarte fetală antepartum
- naştere prematură
- hemoragie postpartum (> 1 l/ce necesită transfuzii)

Alți factori de risc:
- intervenții chirurgicale în sarcină sau postpartum
- fracturi osoase
- hiperemeză, deshidratare

- sindrom de hiperstimulare ovariană în cadrul reproducerii umane asistate
- internare/imobilizare prelungită $\geq$3 zile
- infecţii severe sistemice
- călătorii pe distanţe lungi (> 4 ore) [4]

Principalele trombofilii ereditare [5,6]

Deficitul proteinei S

Proteina S reprezintă un anticoagulant natural dependent de vitamina K, a cărui funcţie principală este cea de cofactor nonenzimatic ce facilitează acţiunea proteinei C activate (APC) la nivelul substraturilor acesteia: factorul V activat (FVa) şi factorul VIII activat (FVIIIa).

Clasificarea în cele 3 subtipuri clinice a fost realizată conform criterilor propuse de către Comitetul ştiiţific al Societăţii Internaţionale de Hemostază şi Tromboză.

Clasificarea deficitului proteinei S:

- tipul I - deficit cantitativ şi cuprinde atât deficitul formei libere, precum şi cel global al proteinei S, asociate cu o activitate scăzută a activităţii proteinei S.
- tipul II este caracterizat de un deficit funcţional, în care valorile plasmatice ale antigenului proteinei S sunt normale, însă activitatea biologică a acesteia în calitate de cofactor este scăzută
- tipul III cuprinde atât niveluri scăzute ale formei libere de proteină S, cât şi activitate biologică redusă, însă cu un nivel normal al cantităţii totale a proteinei S.

Deficitul proteinei C

Incidenţa 0,2% în populaţia generală.

Proteina C reprezintă o glicoproteină cu greutate moleculară de 62 kD, a cărei sinteză hepatică este dependentă de vitamina K.

Principala modalitate prin care proteina C activată (APC) îşi îndeplineşte funcţia de anticoagulant natural este reprezentată de inactivarea

factorilor Va, respectiv VIIIa ai cascadei coagulării. Aceştia din urmă sunt implicați în activarea factorului X, precum și în mecanismul generării trombinei.

Caracterul heterozigot al deficitului de proteină C este moştenit în manieră autozomal dominantă.

Clasificarea deficitului de proteină C:

- tipul I - deficit cantitativ al proteinei C
- tipul II deficitul este unul calitativ- mult mai redus ca rată de apariție față de cel dintâi, caracterizat de un nivel imunologic normal al proteinei C, însă cu activitate funcțională redusă.

Deficitul proteinei C poate avea și cauze dobândite, precum afecțiunile hepatice cu scăderea sintezei de vitamina K, sepsisul (în special cu etiologie meningococică), tromboza acută, coagularea intravasculară diseminată, medicamentele (warfarina, agenți chemoterapeutici), autoanticorpii îndreptați împotriva proteinei C.

Mutația factorului V Leiden

Mutația factorului V Leiden reprezintă cea mai frecventă cauză de trombofilie ereditară.

Factorul V reprezintă o componentă importantă din cascada coagulării. Factorul V Leiden generează rezistență la proteina C activată. Factorul V Leiden crește riscul avorturilor repetate având ca substrat fiziopatologic trombozele cu sediul placentar, cu infarcte la acest nivel. Pe baza acestui considerent, screeningul pacientelor cu avorturi habituale devine necesar, datorită potențialelor beneficii pe care tratamentul antitrombotic le poate genera în astfel de situații. De asemenea se recomandă screeningul pentru mutația factorului V Leiden la pacientele ce au avut un episod de tromboembolism venos survenit în cursul sarcinii.

Mutația G20210 a genei protrombinei

Trombofilia determinată de mutația G20210 a genei protrombinei se transmite autozomal dominant. Riscul trombotic determinat de formele

homozigote este net superior celui determinat de prezența unei singure ale G20210.

Riscul tromboembolic survenit în sarcină, asociat formelor homozigote ale mutației protrombinei sau celor dublu heterozigote pentru mutația G20210 și factorul V Leiden, este semnificativ crescut față de alte mutatții trombofilice.

Hiperhomocisteinemia. Mutațiile genei MTHFR

Homocisteina reprezintă un produs al metabolismului metioninei. Titrul său seric este menținut într-un interval normal relativ restrâns, prin intermediul unor reacții seriate a căror complexitate apreciabilă implică un număr de enzime și cofactori - printre care vitaminele B6 (piridoxina), B12 (cianocobalamina) și B9 (acidul folic).

Alte cauze ale hiperhomocisteinemiei sunt date de carențe dietetice care duc la scăderea unuia sau mai multora dintre cofactorii metabolici ai acesteia, precum și de afecțiuni medicale dobândite, sau factori ce țin de stilul de viață [8].

Conduita [9,10]

Tromboprofilaxia

Medicul trebuie să indice mobilizarea activă și precoce în timpul sarcinii și travaliului și evitarea deshidratării.

Indicațiile de tratament anticoagulant în sarcină:

- în caz că există antecedente personale de tromboză (chiar în lipsa trombofiliei);
- în caz de avorturi spontane recurente ($\geq$ 2 avorturi spontane) apărute de preferință în trimestrele II-III de sarcină asociate cu trombofilie cu risc ridicat de tromboză.

Se recomandă colaborarea medicului obstetrician cu medicul hematolog pentru a fi evaluată existența trombofiliilor în următoarele situații: gravide cu istoric personal de boală tromboembolică cu etiologie recurentă și boală tromboembolică în sarcina prezentă.

Anticoagulantele indicate în sarcină

Anticoagulantele orale (AVK) sunt contraindicate fiind teratogene şi se indică heparine fracţionate (LWMH) în doze profilactice, pe toată durata sarcinii şi 4-6 săptămâni după naştere:

- Enoxaparina (Clexane) – 40 mg/zi (se poate creşte la 60mg pe zi în cazuri selectionate).
- Tinzaparina (Innohep) – 4500 u.i. pe zi.
- Dalteparina (Fragmin) – 5000 u.i. pe zi.
- Nadroparin (Fraxiparine) – 0,3 – 0,6 ml pe zi în funcţie de greutate.

În caz de sindrom antifosfolipidic se ia aspirină 75 mg pe zi.

În cazul trombofiliilor cu risc scăzut cum ar fi hiperhomocisteinemia şi/sau starea de homozigot pentru polimorfismul MTHFR C6777 se impune administrarea de acid folic 5 mg pe zi pe toată durata sarcinii şi la 6 săptămâni după naştere.

În cazul altor mutaţii, cu risc trombofilic scăzut, sau combinaţii ale acestora, la gravidele cu avorturi spontane recurente se poate admnistra aspirină 75 mg/zi (deşi nu există dovezi clare privind beneficiul real al acestui tratament). Este indicat ca tratamentul cu aspirină să fie oprit cu o săptămână înainte de data programată a sarcinii, deşi riscul hemoragic este minim.

Sindromul antifosfolipidic

Sindromul antifosfolipidic (SAFL) reprezintă o boală autoimună multisistemică care se caracterizează prin apariţia unor tromboze arteriale sau venoase datorate prezenţei anticorpilor antifosfolipidici. Prevalenţa în populaţia generală a SAFL este de 2-4% [11].

Tabloul clinic este determinat de consecinţele stării de hiper-coagulabilitate şi afectează tot sistemul arterial/venos din organism.

Diagnosticul de sindrom antifosfolipidic se stabileşte pe baza criteriilor Sydney şi este pozitiv când se asociază cel puţin un criteriu clinic şi un criteriu de laborator.

Management al SAFL

Factorii de risc trombotici - imobilizarea prelungită la pat, sarcina, intervenţiile chirurgicale majore, obezitatea, călătoriile cu avionul, fumatul şi consumul de anticoncepţionale orale[16].

Tabel 1 Manifestările clinice ale sindromului antifosfolipidic [13]

Afecțiuni neurologice	Accident vascular cerebral, cefalee, tulburare de memorie, tulburări de echilibru, crize epileptice[12]
Afecțiuni cardiovasculare	Infarct miocardic, vegetații valvulare, trombi intracardiaci, angină
Afecțiuni pulmonare	Hipertensiune pulmonară, embolism pulmonar
Patologie obstetricală	Avorturi spontane recurente în trimestrul II sau III de sarcină, retard de creștere intrauterină
Afecțiuni oftalmologice	Cecitate și modificări ale câmpului vizual
Afectare renală	Hematurie
Afectare hematologică	Trombocitopenie, anemie
Afectare cutanată	Livedo reticularis, hemoragii în așchie, ulcere cutanate

Tabel 2. Criteriile de clasificare a SAFL revizuite - Sydney 2006 (adaptat după Miyakis S et al) [12]

Criterii clinice	1. *tromboze vasculare:* unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau de vase mici, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie confirmată imagistic sau histopatologic (tromboză prezentă fără inflamație semnificativă în peretele vascular)[14] 2. *Patologie ginecologică/obstetrical* [15] a) una sau mai multe morți intrauterine inexplicabile, cu fetus normal morfologic (ecografic sau la examinarea directă a fetusului) după săptămâna a 10-a de sarcină, sau b) una sau mai multe nașteri premature a unui nou-născut normal morfologic înainte de săptămâna a 34-a de sarcină datorită eclampsiei sau preeclampsiei severe sau insuficienței placentare, sau c) 3 sau mai multe avorturi spontane consecutive și inexplicabile înainte de săptămâna a 10-a de sarcină, în absența anomaliilor anatomice sau hormonale

	materne și anomaliilor cromozomiale materne și paterne [16].
Criterii de laborator [5]	• anticoagulantul lupic pozitiv în plasmă, de cel puțin 2 ori la cel puțin 12 săptămâni distanță, detectat conform recomandărilor internaționale • anticorpi anticardiolipinici - IgG și/sau IgM detectați în titru mediu sau înalt, de cel puțin 2 ori la distanță de cel puțin 12 săptămâni, măsurați prin tehnici ELISA • anticorpi anti-α2 glicoproteina I -IgG și/sau IgM, prezenți de cel puțin 2 ori la distanță de cel puțin 12 săptămâni, măsurati prin tehnici ELISA

Tratamentul SAFL este individualizat în funcție de prezența trombozelor venoase sau arteriale recurente, a istoricului obstetrical-graviditate, numărul pierderilor de sarcină, feți morți intrapartum.

Se recomandă a se evita toți factorii predispozanți în apariția trombozelor, mai ales a anticoncepționalelor orale, este unul dintre cele mai importante metode de profilaxie a evenimentelor trombotice [17].

Conform ghidurile actuale în absența antecedentelor trombotice anticoagularea nu este necesară. Totuși se recomandă administrarea de Aspirină, 325 mg/zi ca agent profilactic, inclusiv la pacientele cu pierderi fetale în antecedente [18].

Anemia în sarcină

În sarcina normală volumul de sânge crește cu 50% față de cel al masei eritrocitare (25%), ceea ce duce la o hemodiluție secundară.

Deși masa globulelor roșii (RBC) crește în timpul sarcinii, volumul plasmatic crește mai mult, rezultând o anemie fizologică de sarcină [19].

Valorile diferite ale hemoglobinei sunt explicate prin apariția hemodiluției de sarcină astfel ca valorile hemoglobinei sunt scăzute: Hb = 9-11 g/dl – anemie ușoară Hb = 7-9 g/dl – anemie moderată Hb < 7 g/dl – anemie severă. Din punct de vedere morfologic anemia se clasifică în:

- Hipocromă – HEM < 27 pg, CHEM < 30%;
- Normocromă – HEM = 30-34 pg, CHEM = 32-36%;

- Microcitară – VEM = < 80;
- Normocitară – VEM = 80-94;
- Macrocitară – VEM > 94.

În cazul în care se detectează valori scăzute ale hemoglobinei în sarcină se recomandă continuarea explorărilor paraclinice pentru a stabili etiologia și diagnosticul de certitudine de anemie feriprivă [20]:

– frotiu sanguin cu determinarea morfologiei hematiilor;
– determinarea MCV;
– determinarea nivelului reticulocitelor;
– dozarea feritinei serice;
– sideremia;
– capacitatea totală de legare a fierului (CTLF).

Simptomatologia anemiei este variată și de multe ori este asociată cu manifestările fiziologice nespecifice ale sarcinii: fatigabilitate, oboseală, cefalee, irascibilitate, lipsă de concentrare, scăderea apetitului alimentar.

Se recomandă profilaxia anemiei feriprive la pacienta gravidă cu preparate medicamentoase cu fier, care vor fi administrate începând cu a 16-a săptămână de amenoree, pe toată durata sarcinii și continuate în perioada de alăptare. Se recomandă fier în doză profilactică de 30-60 mg Fe elementar/zi [21].

Boli maligne hematologice în sarcină

Leucemia în sarcină

Leucemiile acute sunt un grup de boli onco-hematologice cu caracter clonal, ale celulelor stem nediferențiate sau parțial diferențiate, caracterizate prin oprirea diferențierii și maturației acestor celule, asociată sau nu cu trecerea lor în sângele periferic [23].

Factorii de risc în leucemie[24]

- Expunerea la radiații ionizante.
- Fumatul.
- Benzenul.
- Sindromul Down sau alte boli genetice (*Leucemia mieloidă acută*)

Tabel 3. Clasificarea bolilor hematologice întâlnite în sarcină [22]

Hemoglobinopatii	Defecte ale hemului Siclemie Talasemie Methemoglobinemie
Anemii prin afectarea numărului de eritrocite	• nutrițională, • genetică, • postmedicamentoasă, • iatrogenă, hormonală
Leucemii	
Afectarea trombocitelor	Trombocitopenie Trombocitoza
Boli mieloproliferative	
Coagulopatii	
Boli hematologice cu etiologie : variată	• Hemocromatoza; • Gamapatii monoclonale; • Boala Gaucher.

- Sindromul mielodisplazic.
- Infecții virale - Ebstein Barr, HTLV-I numit virusul leucemiei/limfomului uman cu celule T, virusul HTLV-2).
- Antecedente familiale de leucemie.

Principalele tipuri de leucemii sunt leucemia limfoblastică acută, leucemia limfoidă cronică, leucemia mieloidă acută, leucemia mieloidă cronică [25]. Cele mai frecvente forme de leucemie în timpul sarcinii sunt cele acute, dintre acestea mai mult de jumătate sunt reprezentate de leucemia acută mieloidă și restul de leucemia acută limfoidă [26].

Simptomele leucemiei în general sunt nespecifice și includ transpirații excesive, în special pe timpul nopții, fatigabilitate, scădere în greutate fără a fi legată de aportul alimentar, noduli limfatici inflamați (mai ales la nivecervical și axilar), hepatosplenomegalie, petesii, echimoze, febră sau frisoane, susceptibilitate crescută la infecții datorită imunitații prăbușite și anemie [27].

Managementul gravidei diagnosticate cu leucemie

Naşterea trebuie programată în funcţie de gradul de maturitate fetală şi de valorile parametrilor hematologici. Momentul cel mai potrivit este la aproximativ 2-3 săptămâni după cura de citostatice şi este preferată naşterea pe cale naturală datorită riscurile trombotice mai mici şi recuperării mai rapide. După naştere este imperioasă continuarea chimioterapiei, administrarea anticoagulantelor în vederea evitării apariţiei trombozei venoase şi alimentarea artificială a nou-născutului [28].

Imagine 1 - Aspect ecografic al higroma chistică (translucenta nucală > 5 mm) la o pacientă -36 ani- diagnosticată cu Limfom Hodgkin tip scleroză nodulară chimiotratat

Managementul terapeutic în sarcină

Chimioterapia se poate efectua în sarcină dacă este luată în calcul rata de filtrare glomerulară şi volemia crescute. De asemenea, nu trebuie uitat că lichidul amniotic constituie al treilea compartiment pentru methotrexat şi cisplatin. Expunerea la chimioterapice în primul trimestru de sarcină are riscuri teratogene de 10-25% [29, 30].

Managementul limfomului Hodgkin diagnosticat în primul trimestru este controversat.

Imagine 2 - Aspect ecografic al hygroma chistică (translucenta nucala > 5 mm) la o pacientă -36 ani- diagnosticată cu Limfom Hodgkin tip scleroza nodulară chimiotratat

Sunt luate în considerare 2 opțiuni:

- dacă gravida este asimptomatică va fi încadrată în stadiu incipient/ lent progresiv de boală - se alege temporizarea tratamentului până în al doilea trimestru de sarcină.
- întreruperea sarcinii și începerea tratamentului [31,32].

Trombocitopenia în sarcină

Trombocitopenia se definește ca scăderea numărului de trombocite în sânge sub 150.000 per microlitri de sânge circulant. Este a doua cauză principală a tulburărilor hematologice în sarcină, după anemie. Incidența trombocitopeniei în sarcină - între 7 și 10% [33].

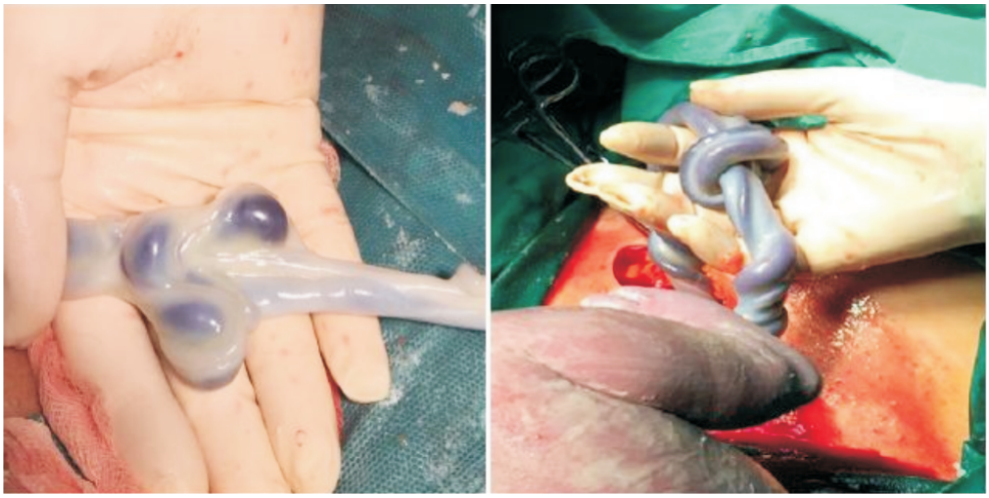
Există o scădere fiziologică a numărului de trombocite în timpul sarcinii normale datorită hemodiluției, creșterea consumului de trombocite în periferie [34].

Trombocitopenia fiziologică în sarcină este uşoară şi nu are efecte adverse asupra mamei şi fătului.

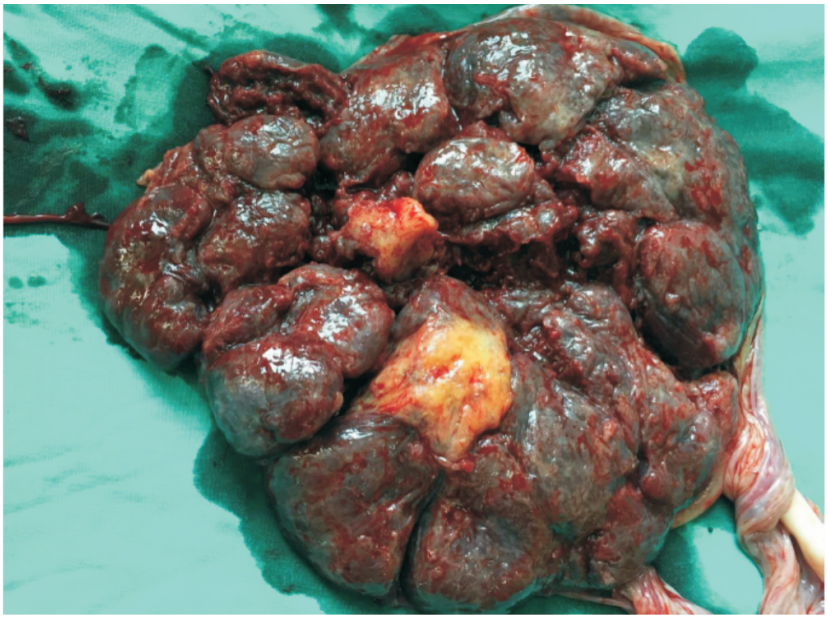
Semnele şi simptomele de trombocitopenie pot fi: echimoze care apar rapid, hemoragii superficiale la nivelul pielii care apar sub forma unor erupţii punctiforme, de culoare roşie purpurie (petesii), localizate, de obicei, pe partea inferioară a picioarelor, hemoragii prelungite în urma tăieturilor; epistaxis hematurie.

Cauze ale trombocitopeniei în sarcină: purpura trombocitopenică idiopatică, boli autoimmune, infecţiile bacteriene severe în sânge (bacteriemie), purpura trombocitopenică trombotică sau sindromul Moschowitz, sindrom hemolitic uremic şi medicamente: heparină, chinidină, chinină, antibiotice care conţin sulf, anticonvulsivante şi săruri de aur [35].

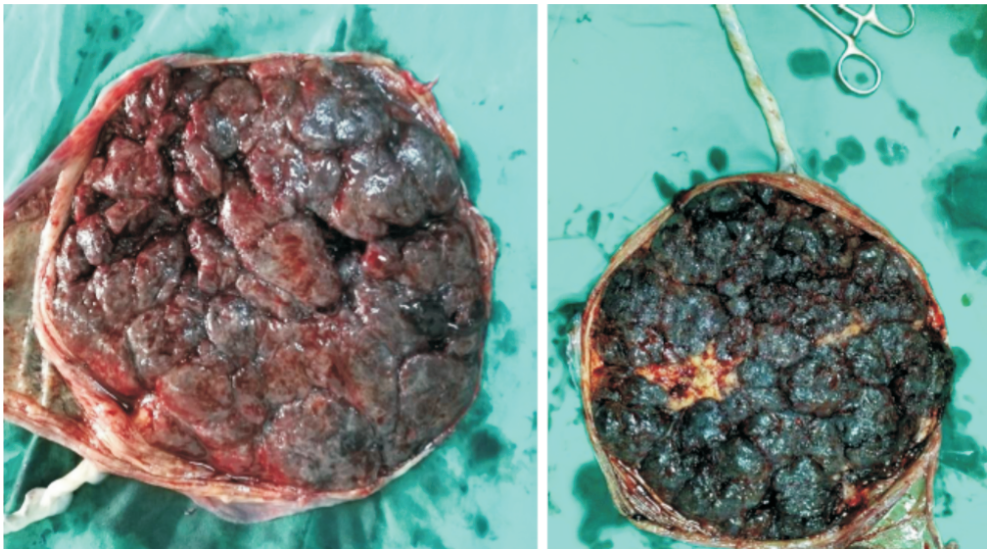
Ghidurile actuale consideră că naşterea vaginală este sigură atunci când numărul de trombocite este mai mare decât 30.000 per microlitri de sânge circulant. În cazul operaţiei de cezariană, numărul de plachete ar trebui să fie de cel puţin 50.000 per microlitri de sânge circulant. Numărul exact de trombocite necesar pentru a putea efectua anestezie epidurală este controversat, însă valoarea de referinţă este în jur de 75.000-80.000 per microlitri de sânge circulant [36].



Imagine 3 - Aspect macroscopic al unui nod fals (stânga) şi al unui nod adevărat (dreapta) (Poze din colecţia Clinicii de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgenţă Bucureşti)



Imagine 4 - Aspect macroscopic de infarct placentar la o gravidă 31 de ani, 37 săptămâni diagnosticată cu trombofilie ereditară prin mutație heterozigot compusă pe gena MTHFR (aspect postoperator imediat)



Imagine 5 - Aspect macroscopic al anexelor fetale provenind de la o gravidă de 28 de ani, 39 săptămâni, diagnosticată cu trombofilie ereditară în tratament – se observă aspectul veșted al placentei, care prezintă numeroase depozite calcare

Trombocitoza în sarcină

Trombocitoza esențială sau trombocitemia primară este o boală mileoproliferativă cronică, non-reactivă, caracterizată printr-un număr constant crescut al trombocitelor circulante, fiind o consecința a proliferării crescute a megacariocitelor din măduva hematogenă [37].

Din punct de vedere paraclinic clinic se manifestă prin număr de trombocite circulante peste 450.000/µ și hiperplazie megacariocitară, din punct de vedere clinic - splenomegalie precum și prezența de semne sau simptome ale unor fenomene hemoragice, trombotice sau a ambelor.

Tromboza poate afecta vasele mari, cele mici și precum și microvascularizația. Astfel, semnele și simptomele pot fi foarte variate în funcție de sediul trombozei.

Gravida diagnosticată cu trombocitoza esențială are un risc mai mare de avorturi spontane și complicații ale sarcinii și există informații limitate cu privire la prognosticul sarcinii neexistând studii suficiente. Managementul trombocitozei în sarcină variază de la a nu efectua niciun tratament la plasmafereză, doze mici de aspirină, anticoagulante, interferon și hidroxiuree[38].

Bibliografie

1. Cushman M. Inherited risk factors for venous thrombosis. Hematology 2005, 452-457
2. Bockenstedt PL. Management of hereditary hypercoagulable disorders. Hematology 2006, 444-449.
3. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thromboembolism. A qualitative overview and proposed classification system. Annals of Intern Med., 2003, 138, 128-134.
4. Heit JA. Thrombophilia: Common questions on laboratory assessment and management. Hematology 2007, 127-135.
5. Prandoni P. Acquired risk factors for venous thromboembolism in medical patients. Hematology 2007, 458-461.
6. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. Hematology, ASH 2013;2013:457-63.
7. Davenport WB1, Kutteh WH2 .Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes: A Review of Screening Patterns and Recommendations.Obstet GynecolClin North Am, 2014; 41(1):133-144..

8. Cohoon KP1 , Heit JA. Inherited and secondary thrombophilia. Circulation, 2014, 14;129(2):254-25.
9. Bereczky, Z., László Balogh, and Z. Bagoly. “Inherited thrombophilia and the risk of myocardial infarction: current evidence and uncertainties.” Kardiologia polska 77.4 (2019): 419-429.
10. Khan, F., Le Gal, G., & Rodger, M. A. (2019). RE: Thrombophilia testing în venous thromboembolism-Authors’ reply.
11. Pamfil, C., Damian, L., & Rednic, S. SPECTRUL AFECTĂRII RENALE ÎN SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC.
12. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classifi cation criteria for defi nite antiphospholipid syndrome. J Th romb Haemost 2006;4:295–306.
13. Medina G, Casaos D, Jara LJ, et al. Increased carotid artery intimamedia thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2003;62:607-610.
14. Tănăsescu C, Jurcut C, Caraiola S, et al. Endothelial dysfunction in infl ammatory rheumatic diseases. Rom J Intern Med 2009;47:103-108.
15. Der H, Kerekes G, Veres K, et al. Impaired endothelial function and increased carotid intima-media thickness in association with elevated von Willebrand antigen level in primary antiphospholipid syndrome. Lupus 2007;16:497-503.
16. Modul, E. M. C. Heterogenitatea anticorpilor antifosfolipidici. Endocrinologie, 11, 0.
17. Marian, G., Sîrbu, M. G., & Voicu, R. M. (2018). Episod psihotic la un pacient cu sindrom antifosfolipidic-studiu de caz. Psihiatru. ro, 52(1).
18. Bohîlțea, R. E., Turcan, N., & Cîrstoiu, M. M. (2019). Conduita terapeutică a bolii tromboembolice în sarcină și lăuzie. Obstetrica și Ginecologia.
19. Alleyne M, Horne M, Miler J. Individualized treatment for iron deficiency anemia in adults. The American Journal of Medicine, 2008, 943-948.
20. Ioannou G, Spector J. Prospective evaluation of a clinical guideline for the diagnosis and management of iron deficiency anemia. The American Journal of Medicine, 2002,
21. Killip S, Bennett J, Chambers M. Iron deficiency anemia, 2007, 75
22. Ali, R., Ozkalemkas, F., Kimya, Y., Koksal, N., Ozkocaman, V., Yorulmaz, H., ... & Tunali, A. (2009). Pregnancy in chronic lymphocytic leukemia: experience with fetal exposure to chlorambucil. Leukemia research, 33(4), 567-569.
23. N. Munteanu, Leucemiile acute, în Tratat de Medicina Interna, sub redacția Radu Paun, coordonator Dan Colita, Hematologie partea II, 1997,.48-133.
24. de Almeida Dobbin, J., & Gadelha, M. I. P. (2002). Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mielóide crônica. Revista brasileira de cancerologia, 48(3), 429-438.
25. REINHARD, E. H., NEELY, C. L., & SAMPLES, D. M. (1959). Radioactive phosphorus in the treatment of chronic leukemias: long-term results over a period of 15 years. Annals of internal medicine, 50(4), 942-958.

26. Pui, C. H. (2011). Acute lymphoblastic leukemia (pp. 23-26). Springer Berlin Heidelberg.
27. Geh, J., Wu, X., & Tagaya, Y. (2019). PC-9 Treatment of LGL leukemia by a novel cytokine inhibitor. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 81, 61.
28. Ali S., et al., 2015. Guidelines for the diagnosis of acute myeloid leukemia in pregnancy. Br. J. Haematol..
29. Van Calsteren, K., et al., Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. Acta Gynecol. Scand ,2010b., 89, 1338–1345.
30. Vasilaski T., et al., Bilateral primary breast lymphoma-case report. Eur. J. Gynecol, 2006, 27, 623–624.
31. Bachanova V., Connors J.M., Hodgkin lymphoma in pregnancy, Curr. Hematol. Malig. Rep., 2013, 8, 211–217.
32. Evens et al, Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. J. Clin. Oncol., 2013a, 31, 4132– 4139
33. Usha Perepu, MBBS Lori Rosenstein, MD - Maternal thrombocytopenia in pregnancy. Proceedings in Obstetrics and Gynecology. 2013;3:6
34. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. - International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 2010;115:168–86.
35. Petersen, K., Fuentes, R., & Lacassie, H. J. (2006). Trombocitopenia y embarazo. Rev Chil Anestesia, 35, 165-71.
36. Alva, J., & Rojas, S. (1997). Trombocitopenia en gestantes con pre-eclampsia severă y eclampsia. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 43(2), 138-141.
37. Gotiæ, M., Cvetkoviæ, M., Bozanoviæ, T., & Cemerikiæ, V. (2001). Successful treatment of primary myelofibrosis with thrombocytosis during pregnancy with alfa-interferon. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 129(11-12), 304-308.
38. Passamonti F, Randi ML, Rumi E, Pungolino E, Elena C, et al. (2007) Increased risk of pregnancy complications in patients with essential thrombocythemia carrying the JAK2 (617V>F) mutation. Blood 110: 485-489.

Capitolul 2

BOLILE ENDOCRINE ÎN SARCINĂ

Dr. Mara Băetu

GLANDA HIPOFIZĂ

A. **Prolactinom**

Etiologie. Mutații monoclonale în celulele de origine, cu activarea unor oncogene [PTTG (pituitary tumour transforming gene)], sau inactivarea unor gene supresoare [PTAG (pituitary tumour apoptosis gene)]. Acestea pot fi sporadice sau în cadrul unor sindroame familiale (MEN1-Neoplazie Endocrină Multipla-1, FIPA-familial isolated pituitary adenoma, McCune Albright, Carney). Se pot asocia cu adenoame secretante de hormon de creștere (GH) – somatomamotropinoame (mai frecvent cosecreție în ultimele două sindroame genetice). Din punct de vedere macroscopic: pot fi micro-adenoame (<1 cm) sau macroadenoame (>1cm). [1]

Diagnostic. Foarte rar se diagnostichează un prolactinom de novo în sarcină, întrucât hiperprolactinemia determină hipogonadism cu infertilitate. Însă sarcina este posibilă la pacientele cu hiperprolactinemie controlată medicamentos. Deși la femeia negravidă există o corelație destul de strânsă între nivelul prolactinei (PRL) și volumul tumoral, nu se recomandă determinarea de rutină a prolactinei la femeile gravide ca indicator de creștere tumorală întrucât aceasta prezintă creșteri fiziologice în sarcină. [3, 4]

Evoluția bolii fără tratament. Hiperprolactinemia nu pune în pericol sarcina sau dezvoltarea fătului, în schimb hiperestrogenismul din sarcină poate determina creșterea volumului tumoral [5] cu apariția sindromului tumoral (semne legate de masa tumorală): cefalee (prin creșterea presiunii), sindrom optochiasmatic prin compresia chiasmei optice, diplopie și pareza nervilor cranieni prin invazia în sinusul cavernos. Complicațiile apar rar în

cazul microprolactinoamelor, pe când macroprolactinoamele necesită supraveghere sporită cu testare a câmpului vizual. [6]

Tratament. Se recomandă oprirea tratamentului cu agoniști dopaminergici odată ce a fost confirmată sarcina, cu monitorizare atentă clinică și testare câmp vizual. [3, 6] În caz de cefalee persistentă sau afectare câmp vizual se recomandă tratament medicamentos cu agoniști dopaminergici [3]. De asemenea, ghidul Societății Endocrine recomandă tratament cu agoniști dopaminergici dacă adenomul este în apropierea chiasmei optice, cu risc de compresie [4]. Atât Bromocriptina, cât și Cabergolina, fac parte din categoria B de risc [7]. Se recomandă următoarele doze: 1.25-5 mg/zi pentru Bromocriptina sau 0.25-0.5 mgx2/săptămână pentru Cabergolină. [3] Acestea controlează secreția de PRL și reduc volumul tumoral. Bromocriptina poate avea ca reacții adverse: greață, congestie nazală, amețeală, hipotensiune ortostatică, însă Cabergolina este mai eficientă și prezintă mai puține reacții adverse [3] deși există mai multă experiență acumulată de-a lungul timpului în ceea ce privește administrarea de Bromocriptina în sarcină [4] există dovezi continue de siguranță pentru Cabergolină în literatură. [5, 8, 9, 10, 11]. Dacă tratamentul nu este eficient, se recomandă excizie chirurgicală a adenomului prin abord transsfenoidal [3], efectuată în trimestrul II. După naștere , în cazul microprolactinoamelor este permis alăptatul, dar nu este recomandat în caz de macro-prolactinoame. [12].

Monitorizare. Ghidul Societății Endocrine nu recomandă monitorizarea pacientelor cu prolactinom prin dozarea PRL [6]. Se efectuează periodic consult oftalmologic cu câmp vizual. De asemenea la 3 luni după naștere se recomandă evaluare hormonală și imagistică.

B. **Acromegalie**

Etiologie. Acromegalia poate fi consecința unui adenom hipofizar secretant de GH, a unei secreții ectopice de GH (din tumori pancreatice), sau a unei secreții de GHRH (gonadoliberină) ce induce hiperplazie hipofizară (hipotalamică sau ectopică din tumori pancreatice, gastro-intestinale sau bronșice). În cazul adenomului hipofizar: există mutații monoclonale în

celulele de origine, cu activarea unor oncogene [PTTG (pituitary tumour transforming gene)], sau inactivarea unor gene supresoare [PTAG (pituitary tumour apoptosis gene)]. Acestea pot fi sporadice sau în cadrul unor sindroame familiale (MEN1, FIPA, McCune Albright, Carney). [1, 2]

Diagnostic: Diagnosticul acromegaliei pentru prima dată în sarcină este foarte rar, întrucât hipersecreția de GH determină infertilitate. [12, 13] Însă sarcina este posibilă la pacientele cu acromegalie controlată medicamentos. Este important de menționat că IGF1 (insulin-like growth factor) poate fi crescut în sarcină, astfel este necesară dozarea betaHCG (gonadotropina corionică umană) pentru confirmarea/infirmarea sarcinii, precum și dozare GH în cadrul testului de toleranță orală la glucoză (OGTT), diagnosticul fiind pus în caz de GH nesupresibil.

Evoluția bolii fără tratament: Hiperestrogenismul din sarcină poate determina creșterea volumului tumoral, cu apariția sindromului tumoral (semne legate de masa tumorală): cefalee (prin creșterea presiunii), sindrom optochiasmatic prin compresia chiasmei optice, diplopie și pareza nervilor cranieni prin invazia în sinusul cavernos. În plus, există risc de hipertensiune (HTA), preeclampsie, diabet gestațional. [12]

Tratament: La pacientele cu acromegalie ce își doresc o sarcină: ghidurile recomandă întreruperea analogilor de somatostatină cu durată lungă de acțiune (LAR) (Octreoctid LAR-categoria B de risc [7], Lanreotid-categoria C de risc [7] și a Pegvisomantului (categoria B de risc) [7] cu aprox 2 luni înainte de a concepe [14], cu utilizarea analogilor de somatostatină cu durata scurtă de acțiune (Octreoctid CSC 50 ug/zi s.c.) până la sarcină. [15] Odată aparută sarcina, deși tratamentul medicamentos nu este asociat cu reacții adverse majore în sarcină, se recomandă întreruperea oricărei medicații, cu administrare doar în caz de cefalee și creștere a volumului tumoral, cu monitorizare periodică cu examen oftalmologic cu câmp vizual. [13, 15, 16] Sunt studii ce demonstrează un risc crescut de retard de creștere intrauterină și de SGA (small for gestational age) în cazul analogilor de somatostatină. [17] Se mai pot folosi agoniști dopaminergici: Cabergolina și Bromocriptina (categoria B de risc) [7]. În caz de ineficiență terapeutică cu

creşterea volumului tumoral şi sindrom optochiasmatic, se recomandă tratament chirurgical în trimestrul II.[14]

Monitorizare: Monitorizare periodică cu examen oftalmologic cu câmp vizual. În sarcină nu se recomandă monitorizare cu GH şi IGF1. [13, 14, 15].

C. **Hipopituitarism**

Etiologie: Poate fi congenital: **genetic** cu afectare izolată sau şi a altor hormoni hipofizari - Pit1 (GH, PRL, TSH), Prop1 (GH, PRL, TSH, FSH, LH) sau prin afectare hipotalamică congenitală (Kallman-hipogonadism); **defecte structurale ale creierului, hipofizei** şi **hipotalamusului** (displazia septo-optică, aplazie hipofizară). Poate fi dobândit: prin: **tumori** hipofizare sau tumori parasellare (craniofaringiom, meningiom, gliom, chordom, limfom, metastaze); **boala infiltrativă** (sarcoidoza, hemocromatoza, histiocitoza Langerhans); infecţii (tuberculoza-TBC, abces hipofizar, sifilis, micoze, parazitoze); **apoplexie hipofizară** (sindrom Sheehan la femei, diabet zaharat-DZ, administrare de anticoagulante); **autoimună** (hipofizita limfocitară izolată sau în cadrul sindroamelor poliglandulare autoimune); **traumatism cranio-cerebral; iatrogen** (chirurgie, radioterapie); **empty sella**; afecţiuni hipotalamice (de ex: amenoree hipotalamică funcţională în caz de stres psihic cu creşterea CRH (Corticotropin releasing hormone); amenoreea atletei în caz de sport excesiv; amenoreea asociată tulburărilor de alimentaţie - anorexie nervoasă sau bulimie); **deprivare emoţională**; **idiopatic**. [1,2,18]

Sindromul Sheehan e o afecţiune rară caracterizată de ischemierea şi necroza glandei hipofizare, întâlnit postpartum. Factorii ce predispun la apariţia lui sunt: creşterea necesarului metabolic, efectului protrombotic al hiperestrogenismului [1], creşterea volumului glandei hipofize în sarcină, ce cauzează suplimentar şi compresia arterei hipofizare superioare şi hemoragia masivă la naştere ce duce la scăderea volumului sangvin şi hipotensiune. [12]

Diagnostic: Întrucât fertilitatea este adesea afectată în hipopituitarism, sarcina este rară, însă cu tratament substitutiv adecvat, pacientele cu hipopituitarism pot rămâne însărcinate. [19] Diagnosticul sindromului

Sheehan este pus în urma anamnezei, examenului clinic şi a investigaţiilor paraclinice, în context de istoric de hemoragie postpartum severă. [18]

Evoluţia bolii fără tratament: Insuficienţa corticosuprarenaliană (ICSR) secundară, ce poate merge până la deces. Hipotiroidism central ce poate merge până la comă mixedematoasă şi deces. În caz de tumoră: creşterea în dimensiuni a tumorii, cu invazia şi compresia structurilor învecinate, uneori apoplexia tumorii. Hipopituitarismul de cauză autoimună se poate asocia cu alte boli autoimune: de exemplu tiroidita cronică autoimună.

Tratament: Ovulaţia poate fi indusă la pacientele cu hipopituitarism pe linie gonadotropa cu gonadotropine umane recombinate, existând mai multe protocoale [20]: FSH uman recombinant 75 UI 1 inj/zi, s.c. sau i.m., iar când foliculii ovarieni sunt maturi (diametru folicul matur de 18 mm si/sau nivel estradiol de 200 pg/ml: trigger ovulator cu hCG recombinant 250 ug 1 inj s.c. [20] sau poate fi indusă cu agonişti de GnRH în caz de deficienţă de GnRH. [21]

Odată rămase însărcinate, pacientele cu hipopituitarism pe linie corticotropă necesită tratament cu glucocorticoizi (GC) ce nu traversează bariera placentară: Hidrocortizon (categoria C de risc) [7], dozele necesare nefiind bine definite. [19] Unii autori recomandă 20-30 mg/zi [12], iar Societatea Endocrină recomandă creşterea dozelor cu 20-40% în trimestrul III, cu administrare intravenoasă pe perioada travaliului sau a operaţiei de cezariană. [19]

Pacientele cu hipopituitarism pe linie tireotropă pot necesita ajustarea tratamentului cu levotiroxină (LT4) [19] (categoria A de risc) [7].

Pacientele cu hipopituitarism pe linie somatotropa nu pot primi tratament cu GH recombinant întrucât acesta nu este aprobat în sarcină. [12,19]

Tratamentul pacientelor cu sindrom Sheehan este acelaşi ca cel pentru alte cauze de hipopituitarism. Deficitul de PRL determină imposibilitatea alăptării, însa nu există tratament disponibil. [18]

Monitorizare: Substituirea hipocorticismului se monitorizează clinic şi prin dozare cortizol liber urinar (CLU) şi ionogramă. Substituirea

hipotiroidismului se monitorizează clinic şi prin FT4 (tiroxina liberă), astfel încât valorile să fie spre limita superioară a valorilor normale pentru sarcină. Substituirea GC se face înaintea celei cu LT4.

D. **Diabet insipid (DI)**

Etiologie: DI central: deficit absolut sau relativ de ADH (vasopresina): poate fi genetic: DI hipotalamic familial, DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, and Deafness) sau dobândit prin: tumori hipofizare, tumori parasellare (craniofaringiom, meningiom, gliom, chordom, limfom, metastaze), boala infiltrativă (sarcoidoza, hemocromatoza, histiocitoza Langerhans), infecţii (TBC, abces hipofizar, sifilis, micoze, parazitoze), apoplexie hipofizară (sindrom Sheehan la femei, DZ, administrare de anticoagulante), traumatism cranio-cerebral, iatrogen (chirurgie), afecţiuni hipotalamice, idiopatic. [1,2]

DI nefrogen: neresponsivitate renală la acţiune a ADH: poate fi genetic: DI nefrogen familial sau dobândit prin: boli renale, hipopotasemie (hiperaldosteronism primar cu afectarea gradientului osmotic medular), hipercalcemie (prin decuplarea ADH), iatrogen (litiu cu afectarea funcţiei tubulare renale).

DI gestaţional: vasopresinaza placentară ce degradează vasopresina [19] şi creşterea nivelului de prostaglandine la nivel renal ce antagonizează ADH. [22] Activitatea vasopresinazei se corelează cu greutatea placentei şi este mai crescută în caz de sarcină multiplă. [23] De asemenea vasopresinaza placentară poate fi crescută în caz de scădere a metabolizării acesteia întâlnită în preeclampsie, eclampsie sau sindrom HELLP. [24]

DI dipsogen: polidipsie psihogenă (de regulă însoţind afecţiuni psihice). Aportul crescut de apă determină diureza crescută (şi nu invers). Acest lucru este datorat „spălarii” osmolalităţii medularei renale care este responsabilă de stabilirea unui gradient osmotic ce determină trecerea apei din lumenul tubular în interstiţiul medular.

Diagnostic: Este pus în urma anamnezei, examenului clinic şi a investigaţiilor paraclinice: poliurie (< 3L/24 h) + polidipsie + hipoosmolalitate urinară (>300 mOsm/kg în urina spontană), hiperosmolalitate

plasmatică cu hipernatremie, eventual cu nivel scăzut de vasopresină (pentru DI central). Testul de deshidratare nu se practică la gravide deoarece deshidratarea este periculoasă și mai puțin tolerată. Diabetul gestațional apare de obicei în trimestrul III de sarcina. [24]

Evoluția bolii fără tratament: Deshidratare severă, cu hiperosmolalitate și hipernatremie, ce duc la tulburări neurologice, convulsii, comă și deces. Dacă nu este tratată, poliuria secundară diabetului insipid poate determina dilatarea tubilor colectori, hidronefroza și disfuncție renală. Acesta este principalul motiv pentru tratamentul poliuriei, chiar la pacienții cu mecanism al setei intact care sunt capabili să controleze osmolalitatea plasmatică prin ingestie de apă. Diabetul gestațional dispare la câteva zile după naștere.

Tratament: DI central: Desmopresina (analog vasopresina cu specificitate pe V2, ce nu determină contracții uterine sau HTA, și nu este metabolizat de vasopresinază placentară; categoria B de risc) [7]: Minirin melt 120 ug, 1 cp/zi, sublingual, cu creștere la 2-3 cp/zi, progresiv, pentru evitarea intoxicației cu apă sau spray nazal 10 ug 1-2-4 pufuri/zi. În caz de DI central preexistent sarcinii, este uneori necesară creșterea dozei pe perioada sarcinii. [12,19]

DI nefrogen: rezistență parțială la ADH răspunde uneori la doze mari de Desmopresină. Administrare de diuretice tiazidice (efect de scădere a ultrafiltratului renal): Hidroclortiazida 25 mg – 1-2 cp/zi (categoria B de risc) [7]. Sunt necesare precauții pentru a evita hipovolemia și hiponatremia la mama și la făt. [12]

DI gestațional: Desmopresina: Minirin melt 120 ug, ½ cp/zi, sublingual, cu creștere progresivă. Administrarea se poate opri cu câteva zile sau săptămâni înainte de naștere întrucât postpartum nu mai există vasopresinază secretată de placentă. [12]

DI dipsogen: restricție lichidiană și tratament psihiatric.

Nu se va inița tratament cu Desmopresina între de confirmarea formei de DI (risc de intoxicație cu apă la pacienții cu polidipsie psihogenă.

Monitorizare: Clinică și paraclinică: corectarea sindromului poliuro-polidipsic, a setei nocturne și a nicturiei, evaluare semne de deshidratare, de

edem, tensiune arterială (TA), bilanț hidric, dozare electroliți, osmolalitate plasmatică și urinară. Monitorizare efecte adverse Desmopresina (intoxicația cu apa: hipoosmolalitate, hiponatremie, edem cerebral, deces).

GLANDA TIROIDĂ

A. **Hipotiroidism**

Etiologie: Poate fi primar sau secundar (hipotalamo-hipofizar).

Cel primar - poate fi congenital: agenezie sau disgenezie tiroidiană, deficite enzimatice (dishormonogeneza) sau carență severă de iod (cretinism endemic) sau dobândit: carența de iod care merge spre forma cu hipotiroidism, autoimun sau alte tiroidite, iatrogen (ATS-antitiroidiene de sinteză, litiu, amiodaronă, postchirurgical, postradioiodoterapie).

Cel secundar poate fi congenital: genetic cu afectare izolată sau și a altor hormoni hipofizari- Pit1 (GH, PRL, TSH), Prop1 (GH, PRL, TSH, FSH, LH), prin defecte structurale ale creierului și hipofizei (displazia septo-optică, aplazie hipofizară) sau prin afectare hipotalamică congenitală (deficit de TRH) sau dobândit: prin tumori hipofizare, tumori parasellare (craniofaringiom, meningiom, gliom, chordom, limfom, metastaze), boala infiltrativă (sarcoidoza, hemocromatoza, histiocitoza Langerhans), infecții (TBC, abces hipofizar, sifilis, micoze, parazitoze), apoplexie hipofizară (sindrom Sheehan la femei, DZ, administrare de anticoagulante), autoimun (hipofizita limfocitară), traumatism cranio-cerebral, iatrogen (chirurgie, radioterapie), empty sella, afecțiuni hipotalamice, deprivare emoțională, idiopatic. [1,2]

Cea mai frecventă cauză în sarcina este reprezentată de tiroidita cronică autoimună Hashimoto. [12]

Diagnostic: Este pus în urma anamnezei, examenului clinic și a investigațiilor paraclinice. Valorile normale ale funcției tiroidiene în sarcină sunt controversate [25]. Ghidurile recomandă stabilirea de către fiecare laborator a unor intervale de TSH normale pentru femeia gravidă pentru populația respectivă. Inițial, conform ghidului Asociației Americane a Tiroidei (ATA) publicat în 2011 și al Societății Endocrine publicat în 2012, hipotiroidismul era definit prin valori crescute ale TSH < 2.5 uUI/ml în

primul trimestru şi peste 3 uUI/ml în trimestrele II şi III. [26,27] Limitele superioare ale TSH-ului normal în sarcină recomandate de Asociația Europeană a Tiroidei (ETA) în 2014 sunt: 2.5 mUI/ml pentru trimestrul I, 3 mUI/ml pentru trimestrul II şi 3.5 mUI/ml pentru trimestrul III.[28] Ghidul ATA revizuit din 2017 recomandă ajustarea în funcție de intervalul normal al femeii negravide: scăderea în trimestrul I cu 0.4 uUI/ml, respectiv cu 0.5 uUI/ml a limitei inferioare, respectiv superioare ale TSH-ului normal al femeii negravide, cu revenirea graduală către intervalul de normal al femeii negravide în trimestrele II şi III. Aceasta ar corespunde unui TSH maxim de 4 uUI/ml pentru femeia gravidă în trimestrul I. [29]

Screeningul TSH în primul trimestru de sarcină este controversat. [30] Deşi nu sunt dovezi solide, atât ATA, cât şi Societatea Endocrină pledează mai mult spre screening TSH doar în populația cu risc crescut: femei cu: vârsta > 30 de ani; reşedința în zona cu deficit de iod moderat spre sever; istoric familial de disfuncție tiroidiană; istoric personal de disfuncție tiroidiană sau chirurgie tiroidiană; istoric personal de iradiere cervicală; istoric de avort spontan sau naştere prematură; titru anticorpi antitiroidieni pozitiv; semne sau simptome sugestive pentru hipotiroidism; DZ tip 1 sau alte afecțiuni autoimune; obezitate morbidă; tratament cu litiu sau amiodaronă; folosire în ultimele 6 săptămâni substanța constrast iodată. [26,27,29] Mai mult decât atât, Societatea Endocrină recomandă ca toate femeile cunoscute cu disfuncție tiroidiană în tratament cu LT4 ce planuiesc o sarcină, să facă dozare de TSH preconceptual, în primul şi în al doilea trimestru. [27] Exista studii ce demonstrează că screeningul ce vizează doar gravidele cu risc crescut poate omite până la 70-80% din disfuncțiile tiroidiene întâlnite în sarcină. [31,32]

Evoluția bolii fără tratament: Exista atât riscuri materne, cât și fetale. Hipotiroidismul netratat sau insuficient corectat, atât cel clinic manifest cât şi cel subclinic, creşte riscul următoarelor complicații: naştere prematură, SGA, avort, sarcină oprită în evoluție, făt mort la naştere , HTA gestațională, preeclampsie şi eclampsie, dezlipire de placentă, polihidramnios, anemie, hemoragie postpartum, scăderea coeficientului de inteligență. [12,33]

Tratament: Tratamentul este medicamentos. LT4 aparține clasei de hormoni tiroidieni de sinteză și este clasificată în grupa A de risc. În caz de hipotiroidism clinic manifest, se monitorizează și se ajustează doza în funcție de TSH corespunzător vârstei gestaționale. De asemenea, în caz de tratament prenatal cu LT4, poate fi necesară creșterea dozei cu 25-50% pentru atingerea TSH-ului țintă corespunzător vârstei gestaționale. [12] În caz de hipotiroidism subclinic, managementul este controversat: [34] Congresul American al Ginecologilor și Obstreticienilor menționa în 2007 că nu există suficiente dovezi pentru a recomanda tratamentul hipotiroidismului subclinic în sarcină. [35] ATA recomandă în 2011 tratament cu LT4 doar în caz de titru pozitiv de anticorpi antitireoperoxidaza (ATPO) [26], pe când ETA și Societatea Endocrină recomandă în 2012 tratament cu LT4 tuturor femeilor gravide cu hipotiroidism subclinic, indiferent de nivelul ATPO. [27] După revizuirea ghidului ATA privind disfuncțiile tiroidiene în sarcină în 2017, aceștia iau în considerare tratamentul cu LT4 și la femeile cu titru negativ al ATPO și TSH < 4 uUI/ml. [29]

Suplimentarea cu iod este de asemenea necesară, încă din perioada preconceptuală. Institutul de Medicină al Statelor Unite ale Americii (SUA) recomandă un aport total de iod (din dietă și suplimente) de 150 ug/zi pentru femeile ce plănuiesc o sarcină, 220 ug/zi pentru femeile gravide și 290 ug/zi pentru femeile care alăptează. [36] Ghidul ATA 2017 recomandă realizarea unui aport zilnic total de 250 ug de iod pentru toate femeile însărcinate prin suplimentarea dietei cu 150 ug iodură de potasiu per os. [29] Această suplimentare se recomandă cu 3 luni preconceptual. [29] Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă un aport zilnic total (dieta + suplimentare) de 250 ug atât pe perioada sarcinii, cât și a lactației. [37] Excesul de iod poate determina disfuncții tiroidiene. Institutul de Medicină al SUA a definit limita maximă a aportului zilnic de iod de 1100 ug/zi pentru toți adulții, inclusiv în sarcină [29,38], însă OMS afirmă că un aport zilnic de iod >500 ug/zi poate fi excesiv pentru femeile gravide. [37].

Monitorizare: Se recomandă testarea periodică a funcției tiroidiene. Precum s-a menționat mai sus, intervalele de normal recomandate sunt diferite. Pentru pacientele cu hipotiroidism în tratament, TSH ar trebui

monitorizat lunar în prima jumătate a sarcinii, şi apoi cel puţin o dat[între săptămânile 26-32 de sarcină. După naştere, dozele de LT4 vor fi reduse, de obicei la dozele prenatale pentru cele cu tratament anterior, cu evaluare ulterioară. [12] În ceea ce priveşte monitorizarea aportului zilnic de iod, potrivit OMS, o concentraţie medie a ioduriei între 150 şi 249 ug/L corespunde unui aport optim. [37]

B. **Tireotoxicoza**

Etiologie: Tireotoxicoza cu hipertiroidism: boala Basedow-Graves (afectare autoimună prin titru crescut de anticorpi antireceptor TSH=TRAb); guşă polinodulară toxică sau nodul toxic; tireotoxicoză gestaţională; tireotropinom (tumora hipofizară secretantă de TSH); coriocarcinom, mola hidatiformă şi carcinom ovarian (secreţie crescută de hCG cu efect TSH-like). Tireotoxicoză fără hipertiroidism: tiroidite acute/subacute (distrugere şi eliberare de hormoni), struma ovarii (tumora ovariană cu ţesut tiroidian ectopic), metastaze cancer folicular, tireotoxicoza iatrogenă, tireotoxicoza factitia. [1,2]

Diagnostic: Este pus în urma anamnezei, examenului clinic şi a investigaţiilor paraclinice: valori scăzute ale TSH, cu valori crescute ale FT4 sau normale în caz de hipertiroidism subclinic. Precum s-a menţionat mai sus, valorile normale ale funcţiei tiroidiene însă sunt controversate. Diferenţierea dintre cele mai frecvente cauze, boala Basedow-Graves şi tireotoxicoza gestaţională, se face prin: prezenţa gu;ii şi a titrului TRAb pozitiv. [27]

Evoluţia bolii fără tratament: Există atât riscuri materne, cât şi fetale. Hipertiroidismul netratat sau insuficient corectat creşte riscul următoarelor complicaţii: naştere prematură, SGA, retard de creştere intrauterină, avort, făt mort la naştere, preeclampsie, dezlipire de placentă, hematoame retro-placentale, insuficienţă cardiacă maternă, criză tireotoxică, tahicardie fetală, cardiomiopatie fetală, craniosinostoza, sindrom de detresă respiratorie şi hidrops fetal. [2,12]

Tratament: Prima linie de tratament este tratamentul medicamentos. Pentru normalizarea funcţiei tiroidiene se administrează antitiroidiene de

sinteză (ATS). Există derivați de tiouree (propiltiouracil) și derivați de imidazol (tiamazol). Acestea traversează placenta, și sunt clasificate în categoria D de risc [7] derivații de imidazol pot rareori determina: aplasia cutis (afecțiune rară a pielii caracterizată de absența localizată a tegumentelor și părului, de obicei la nivelul scalpului, dar poate apărea și la nivelul feței, trunchiului sau extremităților), fizionomie dismorfică, atrezie coanală (obstrucția căilor nazale) sau esofagiană. [12] Derivații de tiouree pot determina: malformații la nivelul tractului urinar, feței sau gâtului și hepatotoxicitate maternă. [39] Alergia la ATS este rară (~5%), și în caz de apariție, se recomandă schimbarea tipului de ATS. În >0.5% se poate întâlni agranulocitoza, scăderea marcată a granulocitelor, ce poate fi asimptomatică sau poate determina febră, angină faringiană sau alte infecții, de obicei în primele 2-3 luni de utilizare și la doze mari. [40] În caz de apariție, se recoltează hemograma și se oprește administrarea de ATS până la aflarea rezultatelor. Recuperarea durează de obicei câteva zile, putându-se apela la factori de creștere granulocitară în cazurile severe, dar eficacitatea acestora este controversată. [40] Deoarece malformațiile sunt mai rare în cazul derivaților de uree, ghidul Societății Endocrine recomandă administrarea de propiltiouracil în primul trimestru, și derivații de imidazol în al doilea și al treilea trimestru. [2,27] De asemenea, în caz de tratament prenatal cu derivați de imidazol, se recomandă schimbarea pe propiltiouracil în trimestrul I, și revenirea ulterioară la aceștia. [26] În caz de hipertiroidism subclinic, nu se recomandă tratament. [26.41]

În caz de tireotoxicoză gestațională cauzată de valori crescute ale hCG, sunt necesare hidratarea parenterală și administrarea de antiemetice, medicația antitiroidiană nefiind necesară în majoritatea cazurilor. [2,26,27]

Pentru simptomatologia asociată hipertiroidismului, precum palpitații și anxietate, ghidul Societății Endocrine recomandă administrarea de beta-blocant cu durata scurtă de acțiune, propranolol [26] (categoria C de risc) [7], ce nu determină retard de creștere intrauterină în trimestrul II și III de sarcin[. În caz de astm matern sau alte afecțiuni în care beta-blocantele sunt contra-indicate, se poate administra blocante de calciu precum Verapamil (categoria

C de risc) [7], deşi Societatea Endocrină afirmă ca datele cu privire la siguranța în caz de sarcină sunt mai limitate. [27]

Tratamentul cu iod radioactiv este contraindicat în sarcină datorită riscului crescut de malformații fetale şi de hipotiroidism fetal. [42]

Societatea Endocrină rezervă tratamentul chirurgical situațiilor următoare: intoleranță la ATS, hipertiroidism rebel la tratamentul cu doze mici, cu necesar de doze mai mari de 30 mg/zi de tiamazol sau > 450 mg/zi de propiltiouracil sau necomplianță la ATS. [27] În caz de necesitate, momentul propice recomandat pentru intervenția chirurgicală este în trimestrul II de sarcina. [2,26,27]

Monitorizare: Se folosește cantitatea minimă de antitiroidiene de sinteză, pentru a menține FT4 la limita superioară a intervalului normal, cu monitorizare la fiecare 4-6 săptămâni. [27] Pe măsură ce sarcina înaintează, dozele se pot reduce, în unele cazuri putând fi oprite în trimestrul III.[12]

C. **Tiroidita postpartum**

Etiologie: reprezintă inflamarea țesutului tiroidian, ce poate fi însoțită de distrucție tisulară, instalată în primul an după naştere , şi este caracterizată de prezența ATPO. [12]

Diagnostic: este pus în urma anamnezei, examenului clinic şi a investigațiilor paraclinice: dozare TSH, FT4, ATPO, Ac antitireoglobulina. O prevalență mai mare a fost raportată la pacientele cu istoric de DZ tip 1 şi hepatică virală cronică. [2,27,43]

Evoluția bolii fără tratament: de obicei, evoluția este bifazică, inițial având loc la 1-6 luni postpartum o distrucție tisulară ce determină hipertiroidism tranzitor, ce poate fi urmat de hipotiroidism tranzitor ce se remite după 3-6 luni, sau permanent [2], putând fi însoțite de complicațiile acestora. Hipertiroidismul poate determina oboseală, irascibilitate, apetit crescut şi palpitații. Hipotiroidismul poate fi asimptomatic sau însoțit de oboseală, tulburări de concentrare, constipație, creştere ponderală, mialgii, artralgii şi depresie ce poate fi confundată cu depresia postpartum. [12]

Tratament: De obicei e asimptomatică şi nu este nevoie de tratament. În caz de simptome asociate hipertiroidismului se poate folosi un beta-

blocant: propranolol sau metoprolol (categoria C de risc) [7]. În caz de hipotiroidism poate fi necesară substituția cu LT4.

Monitorizare: De obicei este tranzitorie, dar există risc de permanentizare a hipotiroidismului, respectiv de recidivă la sarcini ulterioare, ce necesită monitorizarea funcției tiroidiene și a titrului de ATPO. [12]

D. **Nodulii tiroidieni**

Etiologie: Există mai mulți factori ce determină un risc crescut de apariție sau de creștere a nodulilor tiroidieni în timpul sarcinii: stimularea hormonală de către hCG, imunosupresia relativă și deficitul relativ de iod. [12]

Diagnostic: Nodulii tiroidieni se pot decela palpator sau la ultrasonografia tiroidiană. Se realizează: ecografie tiroidiană, dozare anticorpi antitiroidieni, testare funcție tiroidiană, dozare calcitonină și se stabilește indicația de puncție tiroidiană cu ac fin. [27] Evaluarea este similară cu cea a pacientelor neînsarcinate, cu excepția contraindicației de efectuare a scintigrafiei în caz de suspiciune nodul toxic sau gușă polinodulară toxică. De asemenea în caz de nivel minim/moderat crescut al calcitoninei nu se realizează testul de stimulare cu calciu sau pentagastrina la pacientele gravide pentru diagnosticul precoce al carcinomului medular tiroidian, întrucât nu există date suficiente referitoare la siguranța testelor în sarcină. [44]

Tratament: Decizia se bazează pe aspectul ecografic și rezultatul puncției tiroidiene. În caz de suspiciune de malignitate este necesar tratamentul chirurgical. Singura dificultate în management e legată de momentul propice pentru intervenția chirurgicală. În caz de diagnostic în primele două trimestre de sarcină, se recomandă intervenția chirurgicală în trimestrul II. [27] Nu există date care să susțină necesitatea întreruperii de sarcină. [12] În caz de diagnostic în trimestrul III de sarcină, se recomandă amânarea intervenției chirurgicale postpartum, studiile arătând că această amânare după naștere nu modifică prognosticul și nu determină afectarea fătului. [27] În caz de rezultate histopatologice de carcinom tiroidian papilar

sau folicular, cu clasă de risc intermediar sau crescut, este contraindicată ablația cu iod radioactiv în sarcină și în perioada de alăptare. [27] De asemenea, important de menționat este faptul că se recomandă o sarcină la cel putin 6-12 luni după tratamentul cu iod radioactiv. [27,42]

GLANDELE PARATIROIDE

A. **Hiperparatiroidism primar**

Etiologie: Poate fi prin: adenom paratiroidian solitar, hiperplazia celor 4 glande paratiroide sau prin carcinom paratiroidian. Au loc mutații monoclonale în celulele de origine, cu activarea unor oncogene sau inactivarea unor gene supresoare. Acestea pot fi sporadice sau în cadrul unor sindroame genetice: de neoplazie Endocrină multiplă MEN 1 și 2A sau sindrom HPTH-tumoră mandibulă (de obicei hiperplazie în caz de sindrom). [1,2]

Diagnostic: Rar se stabilește diagnosticul de novo în sarcină, întrucât sarcina ca atare determină ușoara scădere a calcemiei prin: hipoalbuminemie, creșterea clearanceului renal și transferul placentar. Limita superioară a normalului pentru calciul total este considerată 9.5 mg/dl în sarcină. [45] Din nefericire, uneori diagnosticul mamei se stabilește postpartum prin hipocalcemie la nou-născut. [12]

Evoluția bolii fără tratament: evoluție lentă, insidioasă. Există atât riscuri materne, cât și fetale, cu SGA, avort, făt mort la naștere, preeclampsie, eclampsie. [46] Consecutiv hipercalcemiei determină: afectarea renală (nefrolitiaza, nefrocalcinoza, insuficiența renală), afectare osoasă cu demineralizare și fracturi de fragilitate, afectare neuropsihiatrică (astenie, apatie, depresie, psihoză), afectare neuromusculară (deficit muscular, atrofie musculară), gastrointestinală (greață, vărsături, constipație, dureri abdominale, pancreatită), HTA, aritmii, keratopatie în bandă. De asemenea, poate determina hipocalcemie la nou-născut.

Tratament: Ca și la femeile non-gravide, tratamentul este în funcție de severitate și de simptome, dar se ia în considerare și vârsta gestațională. [45] Pentru hiperparatiroidismul primar diagnosticat în primele 2 trimestre, atunci când calcemia depășește 1 mg față de limita superioară a normalului,

tratamentul indicat este cel chirurgical. [47] Pentru cel diagnosticat în trimestrul III, strategia este neclară și depinde de severitatea hipercalcemiei și de starea clinică a gravidei. [12] Când tratamentul chirurgical este contraindicat, în caz de hipercalcemie semnificativă, se recomandă: hidratare, Calcitonina sau Cinacalcet (ambele categoria C de risc) [7]. Bifosfonații Pamidronat și Zoledronat nu au suficiente studii în sarcină și fac parte din categoria D de risc. [7]

Monitorizare: În caz de tratament chirurgical, trebuie monitorizare postoperatorie întrucât există risc de hipocalcemie postoperatorie prin supresia glandelor paratiroide rămase. În caz de instalare: gluconat de calciu (categoria C de risc [7] 10 ml i.v. în 250 ml ser fiziologic, x2-3/zi, iar în caz de stare gravă: administrare 10 ml i.v. în bolus pe durata a 5-10 minute. De asemenea se suplimentează cu calciu și vitamina D activată alfacalcidol (categoria B de risc) [7] sau calcitriol (categoria C de risc) [7].

B. **Hipoparatiroidism**

Etiologie: Poate fi congenital (foarte rar întâlnit în sarcină) sau dobândit: postchirurgical (posttiroidectomie totală cu leziuni asupra glandei paratiroide sau asupra vascularizației, postparatiroidectomia celor 4 glande paratiroide pentru hiperplazie), distrucție autoimună (izolată sau în cadrul sindromului poliglandular autoimun tip 1), boli infiltrative (depunere de metale grele: fier – hemocromatoza, cupru – boala Wilson), iradiere, metastaze în paratiroide, deficit de magneziu (Mg) (inhibă eliberarea de PTH) sau exces de Mg (activează sensorul de calciu și inhibă PTH). [1,2]

Diagnostic: Diagnosticul hipoparatiroidismului nu se bazează în sarcină pe valori scăzute ale PTH, întrucât creșterea fiziologică a PTHrP (PTH-related-protein) determină supresia fiziologică a nivelului de PTH endogen. De asemenea, se recomandă dozarea calciului ionic, întrucât calciul total scade fiziologic în sarcina datorită scăderii nivelului de albumină. [48]

Evoluția bolii fără tratament: Există atât riscuri materne, cât și fetale. Hipocalcemia poate determina prematuritate, avort, făt mort la naștere, detresa respiratorie, hipotonie. De asemenea poate afecta dezvoltarea scheletală a fătului, cu hiperparatiroidism compensator, determinând

deformări scheletale şi fracturi. [48] Hipocalcemia mai poate fi însoţită de creşterea excitabilităţii neuromusculare cu afectare neurologică, spasme musculare, parestezii, bronhospasm, laringospasm, convulsii, calcificări ganglioni bazali, interval QT lung cu aritmii, cataractă, hipercalciurie datorată lipsei de acţiune a PTH la nivel renal cu afectare renală ireversibilă, cu nefrolitiază, nefrocalcinoză, boală renală cronică. În caz de overtreament, hipercalcemia mamei poate determina supresia PTH-ului fetal, cauzând hipocalcemie neonatală. [48] Hipoparatiroidismul autoimun se poate asocia cu alte boli autoimune în cadrul sd poliglandulare autoimune: ICSR, tiroidită cronică autoimună, DZ tip 1.

Tratament: Există date controversate cu privire la necesitatea măririi sau scăderii dozelor folosite înaintea sarcinii. [49, 50] Ghidul Societăţii Europene recomandă suplimentare cu calciu şi vitamina D activată ca la femeia negravidă [48]: alfacalcidol [12] (categoria B de risc) [7] sau calcitriol (categoria C de risc) [7] 0.25-3 ug/zi. [48] În caz de hipocalcemie acută se adaugă: gluconat de calciu 10 ml i.v. în 250 ml ser fiziologic, x2-3/zi, iar în caz de stare gravă: administrare 10 ml i.v. în bolus pe durata a 5-10 minute. [12]

Monitorizare: Clinică şi paraclinică cu determinare profil fosfo-calcic. Ghidul Societăţii Europene recomandă dozare calciu ionic la fiecare 2-3 săptămâni pe durata sarcinii şi alăptării, cu menţinere la limita inferioară a normalului, întrucât acesta ramâne stabil în sarcină, spre deosebire de calciul total. [48] De asemenea se recomandă screening afecţiuni asociate din cadrul unor sindroame poliglandulare autoimune.

C. **Deficitul şi statusul insuficient al vitaminei D**

Etiologie: Deficitul de vitamina D poate fi la adult prin: expunere insuficientă la soare, aport nutriţional scăzut, malabsorbţie (boala celiacă, enterite), metabolism anormal (nu se activează: boli hepatice, boala renală cronică, exces de FGF23 în tumori), pierderi renale (sindrom nefrotic). În plus faţă de adult, la copil pot exista cauze genetice: absenţa congenitală de 1α hidroxilaza (rahitism dependent de vitamina D tip 1 – afecţiune autozomal recesivă, cu niveluri normale de 25 OH vitamina D şi niveluri

scăzute de 1,25 OH vitamina D); rezistența congenitală la vitamina D (rahitism dependent de vitamina D tip 2 - afecțiune autozomal recesivă, cu niveluri normale de 25 OH vitamina D, dar niveluri crescute de 1,25 OH vitamina D). [1,2]

Diagnostic: Este pus în urma anamnezei, examenului clinic și a investigațiilor paraclinice cu 25 OH vitamina D scăzută. Poate fi însoțită de: calciu normal sau scăzut, fosfor scăzut, PTH ușor crescut (hiperparatiroidism secundar), calciurie scăzută, fosfaturie crescută, fosfataza alcalină crescută. Există controverse legate de definirea statusului suficient al vitaminei D. Nu s-a ajuns la un consens cu privire la nivelul optim de vitamina D pentru protecția scheletală, cu atât mai puțin cel pentru protecția extrascheletală. [51] Institutul de Medicină din SUA consideră: nivel optim >20 ng/ml, insuficiența de vitamina D 10-20 ng/ml, deficit sever <10 ng/ml. [52] Societatea Endocrină consideră: nivel optim >30 ng/ml, insuficiența de vitamina D 20-30 ng/ml, deficit de vitamina D <20 ng/ml [53], iar Societatea Canadiană de Pediatrie consideră: nivel optim >30 ng/ml, insuficiența de vitamina D 10-30 ng/ml, deficit de vitamina D <10 ng/ml. [54]

Evoluția bolii fără tratament: Există atât riscuri materne, cât și fetale și neo-natale. Deficitul de vitamina D matern este unul din factorii principali de risc pentru dezvoltarea deficitului de vitamina D în copilărie, întrucât în primele 6-8 săptămâni de viață nou-născuții depind de vitamina D transferată intrauterin transplacentar. [55] Deficitul de vitamina D poate determina osteomalacie la adult și rahitism la copil cu: demineralizare osoasă, ce determină dureri osoase, osteopenie, până la osteoporoză și fracturi, precum și cu afectare musculară, ce determină slăbiciune musculară și dureri musculare. De asemenea există multe acțiuni non-scheletale ale vitaminei D. Există multiple studii ce atestă acțiunea imunomodulatoare a acesteia. [56,57,58,59] Deficitul de vitamina D în sarcină și în copilărie a fost corelat cu o incidența crescută a infecțiilor acute de căi respiratorii inferioare și wheezing recurent în primii 5 ani de viață [60], iar suplimentarea cu vitamina D în timpul primului an de viață a fost asociată cu scăderea riscului de DZ de tip 1 pe o durată de 30 de ani de follow-up. [61] De asemenea, oferă protecție cardiovasculară [62] și cognitivă [63], și este implicată în creșterea și

diferențierea celulară cu scăderea riscului de cancer [64,65], precum și în alte căi metabolice. [66] Deficitul de vitamina D în sarcină a fost corelat cu risc crescut de preeclampsie, rezistență la insulină, diabet gestațional și vaginoza bacteriană. [67,68] Mineralizarea scheletală precară în uter din cauza deficitului de vitamina D poate determina la nou-născut rahitism congenital, osteopenie sau craniotabes. [69]

Tratament: De asemenea, din păcate nu există un consens nici asupra recomandărilor de suplimentare cu vitamina D. Institutul de Medicină al SUA recomandă de rutină o doză zilnică de 600 UI de vitamina D3 (colecalciferol, fără categorie de risc) [7] pentru toate femeile de vârstă fertilă, femeile însărcinate și cele care alăptează, însă pentru femeile însărcinate cu deficit sau insuficiență de vitamina D, Colegiul American al Obstreticienilor și Ginecologilor recomandă în 2011 (cu reafirmare în 2017) o suplimentare cu 1000-2000 UI/zi. [70] Societatea Endocrină recomandă o suplimentare cu 1500-2000 UI/zi femeilor cu risc de deficit de vitamina D53, iar Academia Canadiană de Pediatrie recomandă o suplimentare cu 2000 UI/zi de vitamina D pe perioada sarcinii și a alăptării. [71] Există totuși studii care arată că uneori sunt necesare și sigure și doze de 4000 UI/zi. [72,73]

Nu există consens nici cu privire la suplimentarea cu vitamina D a nou-născutului. Academia Canadiană de Pediatrie recomandă în primul an de viață 200 UI/zi pentru prematuri și 400 UI/zi pentru nou-născuții la termen. [71] Academia Americană de Pediatrie recomandă de asemenea o suplimentare de 400 UI/zi nou-născuților ce sunt alimentați exclusiv la sân, și continuarea suplimentării pe toată perioada creșterii până în adolescență. [74] Institutul de Medicină SUA și Consensul Global cu Privire la Prevenirea și Managementul Rahitismului recomandă 400 UI/zi până la vârsta de 1 an, și 600 UI/zi între 1-8 ani. [52,75] Însă Societatea Endocrină recomandă nou-născuților doze și mai mari, între 400-1000 UI/zi. [53] De asemenea, pentru prevenție rahitism se recomandă copiilor: 20-30 minute de expunere zilnică la orele dimineții și alimente bogate în vitamina D: pește, gălbenuș de ou, lactate.

Monitorizare: Clinică şi paraclinică cu dozare: 25 OH vitamina D, calciu total, calciu ionic, fosfor, PTH, fosfataza alcalină, calciurie, fosfaturie ± 1,25 OH vitamina D.

GLANDA SUPRARENALĂ

A. **Feocromocitom**

Etiologie: Mutații monoclonale în celulele de origine, cu activarea unor oncogene sau inactivarea unor gene supresoare. Pot fi sporadice sau în cadrul unor sindroame genetice (MEN, NF-1, VHL, SDH, TMEM127, MAX). [1,2]

Diagnostic: Diagnosticul de feocromocitom în sarcină este foarte rar. Este pus în urma anamnezei, examenului clinic şi a investigațiilor paraclinice: Cromogranina A (CgA), metanefrine (MN) şi normetanefrine (NMN) plasmatice sau urinare crescute peste 3x valoarea normalului. Metabolismul catecolaminelor este în general nealterat în sarcinile fără probleme. Catecolaminele plasmatice pot fi uşor crescute la pacientele cu preclampsie [76] sau la pacientele ce primesc metildopa sau labetolol. [77,78] De asemenea este necesară imagistica abdominală ce evidențiază tumora suprarenaliană (ecografie abdominală sau RMN abdominal fără substanță de contrast). Scintigrafia cu metaiodobenzilguanidină este contraindicată în sarcină. [79] Ulterior, confirmarea se face în urma rezultatului histopatologic.

Evoluția bolii fără tratament: HTA secundară severă determinată de secreția de catecolamine poate fi fatală mamei și fătului. [12] Aceasta poate imita preeclampsia, dar cu rată de mortalitate mult mai mare, de aproximativ 40-50% dacă nu este tratată. [80] Simptomele asociate pot fi: palpitații, transpirații, cefalee, hipotensiune ostostatică. [12] Sarcina și travaliul pot fi trigger pentru evenimente acute în feocromocitom [1,81], iar complicațiile cardiovasculare (paroxisme HTA, accident vascular cerebral-AVC, infarct miocardic-IMA, aritmii, cardiomiopatie dilatativă, insuficiență cardiacă, edem pulmonar, hipotensiune arterială și șoc) pot merge până la deces. Vasoconstricția din circulația feto-placentară indusă de secreția de

catecolamine poate determina retard de creştere intrauterină, dezlipire de placentă sau hipoxie intrauterină. [76)

Tratament: Dacă diagnosticul este pus în primele 24 săptămâni de sarcină, tratamentul recomandat este unul chirurgical, cu suprarenalectomie laparoscopică în trimestrul II. [82,83] Dacă diagnosticul este pus în trimestrul III, se recomandă de obicei amânarea intervenţiei chirurgicale postpartum şi tratament medicamentos. În caz de tratament chirurgical, este necesară pregătirea medicamentoasă preoperatorie: alfa-blocant neselectiv: Fenoxi-benzamina, 10 mg/zi (divizat în 2 prize), p.o., cu creştere progresivă până la doza maximă tolerată (se creşte cu 10-20 mg/zi, până la controlul HTA şi instalarea hipotensiunii ortostatice, doza maximă 1 mg/kgc/zi), timp de 7-14 zile preoperator.[12,84] Fenoxibenzamina se poate asocia cu risc de hipotensiune neonatală şi detresă respiratorie. [85] Dacă este indisponibilă: alfa-1 blocant: Doxazosin 2 mg/zi (cu creştere progresivă până la 32 mg/zi) sau Prazosin 1 mg/zi (cu creştere progresivă până la 20 mg/zi). În cazul administrării de Doxazosin, scade incidenţa tahicardiei reflexe şi a hipotensiunii postoperatorii, iar hipotensiunea neonatală şi detresa respiratorie nu au fost descrise. [76,86] Fenoxibenzamina, Doxazosin şi Prazosin fac parte din categoria C de risc [7]. De asemenea, se administrează perfuzie cu ser fiziologic pentru controlul hipotensiunii arteriale, şi pentru a preveni hipotensiunea postoperatorie, cu controlul expansiunii volemice. La 48-72 h de la iniţiere, se adaugă betablocant: Propranolol 10-20 mg x 3/zi, p.o., cu creştere până la 80 mg x 3/zi (categoria C de risc) [7]. Nu se iniţiază mai devreme din cauza riscului crescut de precipitare criză hipertensivă prin blocare receptori beta 2 ce sunt vasodilatatori. Se recomandă folosirea pe termen scurt a beta blocantelor, întrucât acestea au fost asociate cu retard de creştere intrauterină. [87] De asemenea, şi pacientele normotensive necesită tratament pentru a preveni puseele hipertensive. Nu este stabilită ţinta tensiunii arteriale pentru gravidele cu feocromocitom în tratament. [82] În general, tensiunea arterială pe timpul sarcinii atunci când nu există afectare de organ terminal ar trebuie să fie <150/100 mmHg, dar cu cea diastolică >80 mmHg, iar în caz de afectare organ terminal <140/90 mmHg. [88,89] Dacă tensiunea arterială nu este controlată cu alfa-blocante, se pot adăuga

blocante de calciu, considerate a fi în general sigure în sarcină [79] (categoria C de risc) [7]. Alfametildopa nu este recomandată în caz de HTA secundară feocromocitomului, întrucât o poate agrava. [77] Catecolaminele în mare nu traversează placenta, astfel că nu este nevoie de tratament transplacentar pentru făt. Însă acestea se leagă de receptorii placentari, putând afecta circulația feto-placentară [76], astfel că cel mai important factor de luat în considerare e prezervarea circulației feto-placentare. [82] Trebuie găsit un echilibru între vasoconstricția din circulația feto-placentară dată de secreția de catecolamine și hipotensiunea dată de tratamentul antihipertensiv. [77,90]. În timpul intervenției chirurgicale în caz de puseu hipertensiv, se poate administra sulfat de magneziu (categoria D de risc) [7], iar nitroprusiatul (categoria C de risc) [7] este controversat întrucât poate cauza toxicitate fetală. [77]

Monitorizare: Clinică și paraclinică, cu determinare la 2 săptămâni postoperator de CgA, MN, NMN plasmatice și urinare. De asemenea este necesar screening asociere sindroame.

B. **Hiperaldosteronism**

Etiologie: Poate fi prin: tumoră benignă de corticosuprarenală (sindrom Conn) sau malignă, sau prin hiperplazie adrenală uni- sau bilaterală, micro- sau macronodulară. Mutații monoclonale în celulele de origine, cu activarea unor oncogene sau inactivarea unor gene supresoare, sporadice sau în cadrul unor sindroame familiale: tip I, II și III. în tipul I: sunt prezente mutații ale genei aldosteron-sintazei ce o fac responsivă la acțiune a ACTH (Hiperaldosteronism remediabil la glucocorticoizi GRA). [1,2]

Diagnostic: Este pus în urma anamnezei, examenului clinic și a investigațiilor paraclinice: aldosteron crescut, renină scăzută, cu raport aldosteron/activitate renină plasmatică sau aldosteron/concentrație renină plasmatică crescut. Întrucât în sarcină nivelul de aldosteron crește în mod fiziologic, valorile de mai sus trebuie raportate la valorile normale din sarcină. [12,91].

Evoluția bolii fără tratament: o caracteristică aparte a hiperladosteronismului primar în timpul sarcinii, este că acesta se poate fie îmbunătăți,

fie agrava. [92] Acesta poate determina HTA secundară severă, însoțită uneori de hipopotasemie și hipernatremie. De asemenea, pot fi prezente complicații cardiovasculare (HTA, AVC, IMA, aritmii, insuficiență cardiacă, edem pulmonar) ce pot merge până la deces; risc metabolic crescut (insulinorezistență, DZ, hiperparatiroidism secundar hipocalcemiei).

Tratament: Tratamentul depinde de cât de controlabilă este tensiunea și hipopotasemia. Dacă gravidă aparține grupului în care hiperaldosteronismul se ameliorează, tratamentul medicamentos sau chirurgical poate fi evitat până după naştere. Însă, în caz de HTA şi hipopotasemie severe, este indicat tratamentul medicamentos sau intervenția chirurgicală. [92]

Tratamentul medicamentos în sarcină e limitat întrucât blocanții de receptor de aldosteron, precum Spironolactona, sunt contraindicați în sarcină (categoria C de risc) [7]. Aceasta determină şi feminizarea fătului de sex masculin. [92] De asemenea, inhibitorii de enzimă de conversie şi blocanții de receptor angiontensina II sunt contraindicați în sarcină. [12] Se recomandă mai degrabă Eplerenona [92], blocant selectiv de receptor de aldosteron, fără efect pe receptorul androgenic sau progesteronic (categoria B de risc) [7]. Se mai pot folosi diuretice economisitoare de potasiu precum Amilorid (categoria B de risc) [7] şi suplimente de potasiu pentru reechilibrarea electrolitică. Pentru controlul HTA se pot folosi Metildopa (categoria B de risc) [7], Nifedipina (categoria C de risc) [7] sau Labetolol [12] (categoria C de risc) [7].

Tratamentul chirurgical constă în suprarenalectomie laparoscopică unilaterală şi se efectuează în trimestrul II. [92]

Monitorizare: Clinică şi paraclinică cu: renină, aldosteron, ionogramă, bicarbonat, glicemie, Ca total, Ca ionic, fosfor.

C. **Sindrom Cushing**

Etiologie: Atunci când este prezent în sarcină, sindromul Cushing este dat de tumori adrenale benigne, produse adesea de dezvoltarea aberantă de receptori adrenali pentru LH şi hCG. [93] Producția neregulată de CRH placentar poate exacerba hipercortizolismul.

Diagnostic: Sarcina este foarte rară la femeile cu sindrom Cushing, întrucât hipercortizolismul și hiperandrogenismul scad foarte mult șansele de fertilitate. [12] Diagnosticul este pus în urma anamnezei, examenului clinic și a investigațiilor paraclinice. Unele simptome și semne clinice întâlnite în hipercortizolism se pot suprapune cu cele întâlnite în sarcină: oboseală, creștere în greutate, vergeturi (chiar și roșii-violacei), hirsutism, acnee, instabilitate emoțională. Modificările biochimice clasice întâlnite în sindromul Cushing nu mai pot fi luate în considerare în sarcină. [94] Începând cu primul trimestru, cortizolul plasmatic total crește, ceea ce determină perturbarea testului la Dexametazona și afectarea ritmului nictemeral. Revenirea la un răspuns normal de supresie la Dexametazonă a fost raportată după o perioadă de până la 5 săptămâni după naștere. [95] Începând cu trimestrul II, CLU crește, de 1.4 ori în trimestrul II până la de 1.6 ori în trimestrul III. [94] Ghidul Societății Endocrine recomandă folosirea CLU pentru evaluarea inițială a gravidei, și nu a testului de supresie la Dexametazona [96], dar menționează și că acesta nu mai este un marker de încredere după primul trimestru, decât dacă valorile sunt mult crescute, de cel puțin 2-3 ori peste limita superioară a normalului. [96]. Există autori ce susțin că ar fi mult mai de încredere cortizolul salivar ca marker în sarcină [97,98], unii definind valori normale ale cortizolului salivar pentru fiecare trimestru: <6.9 nmol/l, <7.2 nmol/l, respectiv <9.1 nmol/l, cu specificitate de 80-92%. [98] De asemenea, din cauza secreției placentare de ACTH și CRH, ACTH-ul plasmatic poate să nu fie supresat în 50% din sindroamele Cushing adrenale. [99] Adenomul suprarenalian poate fi obiectivat prin metodele imagistice recomandate în sarcină: ecografia abdominală și RMN abdominal fără substanță de contrast.

Evoluția bolii fără tratament: Există atât riscuri fetale, cât și materne. Pot exista complicații precum: naștere prematură, avort, naștere de făt mort, retard de creștere intrauterină, HTA, preeclampsie, eclampsie, diabet gestațional, insuficiență cardiacă, edem pulmonar, tulburări psihiatrice, fracturi patologice.[12,100]

Tratament: Tratamentul chirurgical poate fi luat în calcul începând cu trimestrul II.12 Adrenalectomia laparoscopică este considerată a fi o

procedură sigură şi eficientă când e realizată până în săptămâna 32 de sarcină. [101] În caz de tratament chirurgical, gravida va intra cel mai probabil în ICSR şi va avea nevoie de tratament cu Hidrocortizon (categoria C de risc) [7]: 12-15 mg/m^2, cu o creştere a dozei zilnice cu 5-10 mg în trimestrul III de sarcină. [12] Dacă diagnosticul este pus în trimestrul I sau atunci când intervenția chirurgicală este contraindicată, se poate apela la tratament medicamentos, cu precauție, întrucât există puține date în literatură şi niciun tratament nu a fost aprobat în sarcină. [102] Varianta recomandată este tratamentul cu Metyrapone [94] (inhibitor de steroidogeneza, categoria C de risc) [7], deşi are multiple efecte adverse. Acesta străbate bariera placentară şi poate afecta sinteza steroidiană la făt. [104] De asemenea, poate avea drept efecte adverse: HTA cu risc de preeclampsie prin creşterea 11-deoxicorticosteron, retard de creştere intrauterină, coarctatie de aortă şi insuficiență adrenală la nou-născut. Alți inhibitori de steroidogeneză precum Ketoconazolul şi Mitotanul (categoria C de risc) [7], şi Aminoglutetimidul (categoria D de risc) [7], nu sunt preferate în locul Metyraponului din cauza efectelor teratogene intense. [12,102].

Monitorizare: Clinică şi paraclinică cu dozare CLU sau salivar. În caz de tratament chirurgical, evaluări repetate pentru confirmarea refacerii axei hipotalamo-hipofizo-corticotrope. În caz de tratament cu Metyrapon, monitorizare deoxicorticosteron, ionograma, androgeni**.**

D. **Insuficiența corticosuprarenaliană primară (Boala Addison)**

Etiologie: Poate fi congenitală: hiperplazie adrenală (deficite enzimatice), adrenoleucodistrofie (dar se poate manifesta mai tardiv mutația) sau dobândită: tumori-metastaze şi limfoame adrenale, boli infiltrative (amiloidoză, hemocromatoză), infecții (TBC, HIV, CMV), autoimună (izolată sau în cadrul sindroamelor poliglandulare autoimune), hemoragii adrenale, iatrogenă (chirurgie bilaterală, radioterapie, medicamente - Ketoconazol, Metirapon, Aminoglutetimid, Etomidate, Mitotan, inhibitri de tirozin-kinaza), idiopatică. [1,2]

Diagnostic: Prevalența ICSR primare în sarcină este rară. Întrucât multe din simptomele asociate sarcinii se aseamănă suspiciunii clinice de

ICSR, diagnosticul în sarcină este dificil. [104] ICSR trebuie suspectată în special la gravidele ce asociază alte boli autoimune. Interpretarea testelor diagnostice poate fi alterată în sarcină. [104] Biochimic se identifică: hiponatremie, hiperpotasemie, hipoglicemie, niveluri scăzute ale cortizolului, ce nu cresc suficient după stimularea cu ACTH în cadrul testului la Synachten [12], sugerându-se chiar cut-off-uri mai mari în comparație cu femeia negravidă: 25 ug/dl, 29 ug/dl respectiv 32 ug/dl pentru trimestrul I, II, respectiv III.[104,105]

Evoluția bolii fără tratament: Unitatea placentară produce steroizi, astfel că fătul este protejat chiar și în caz de ICSR maternă, însă există raportări de retard de creștere intrauterină. [12,106]

Tratament: Tratament medicamentos subtitutiv cu glucocorticoizi-Hidrocortizon și mineralocorticoizi-Fludrocortizon, ambele din categoria C de risc [7]. Doza recomandată de Hidrocortizon este de 12-15 mg/m^2 suprafață corporală. Nu se recomandă Dexametazonă întrucât aceasta nu este inactivată și traversează placenta. [104] Întrucât nivelul de cortizol liber crește progresiv odată cu avansarea sarcinii, majoritatea femeilor necesită o creștere a dozei zilnice cu 5-10 mg în trimestrul III de sarcină. [12,104] Foarte important de precizat: dublarea/triplarea dozei în caz de afecțiune intercurentă (pe toată durata febrei) sau schimbare cale de administrare în caz de: vărsături, diaree, hiperemesis gravidarum (ce poate fi confundată cu o criză adrenală sau poate precipita una): 100 mg HHC i.v. sau i.m. În preajma nașterii, se administrează 100 mg HHC i.v. sau i.m., cu repetare la fiecare 6-8h.[106] Doza recomandată de fludrocortizon este de 100-200 ug/zi, și de obicei rămâne aceeași doză pe toată durata sarcinii.[12].

Monitorizare: clinică și paraclinică, cu determinare ACTH, CLU, ionogramă. Tratamentul cu mineralocorticoid nu se monitorizează după renină, întrucât aceasta crește fiziologic în sarcină, ci după natriu și potasiu plasmatice și urinare. [104,106]

Bibliografie

1. 1. Gardner DG, Shobak D - Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.10th Edition. 2018. McGraw-Hill Education.

2. Wass J, Owen K - Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes.3rd edition. Oxford University Press.
3. Snyder PJ - Management of lactotroph adenoma (prolactinoma) during pregnancy. www.uptodate.com.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. - Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273?288.
5. Molitch, ME - Endocrinology in pregnancy: Management of the pregnant patient with a prolactinoma. Eur. J. Endocrinol. 2015, 172, R205-R213.
6. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. - Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):273?288.
7. https://www.drugs.com/pregnancy/
8. Stalldecker G, Mallea-Gil MS, Guitelman M, Alfieri A, Ballarino MC, Boero L, et al. - Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature. Pituitary (2010) 13(4):345-50.
9. Molitch, ME - Prolactinoma în pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 25, 885-896.
10. Wong A, Eloy JA, Couldwell WT, Liu JK. Update on prolactinomas. Part 2: treatment and management strategies. J Clin Neurosci. 2015;22(10):1568-74.
11. Galvao A, Goncalves D, Moreira M, Inocencio G, Silva C, Braga J - Prolactinoma and pregnancy - a series of cases including pituitary apoplexy. J Obstet Gynaecol. 2017;37(3):284-7.
12. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A - Management of Endocrinopathies în Pregnancy: A Review of Current Evidence. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(5):781. Published 2019 Mar 4.
13. Melmed S, Katznelson L - Treatment of acromegaly. www.uptodate.com.
14. Katznelson L, et al. - American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly - 2011 update. Endocr Pract. 2011;17:1-44.
15. Katznelson L, Laws ER, Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. - Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. (2014) 99:3933-51.
16. Muhammad A, Neggers S J, van der Lely A J. Pregnancy and acromegaly. Pituitary. 2017;20:179-184.
17. Maffei P, Tamagno G, Nardelli GB, Videau C, Menegazzo C, Milan G, Calcagno A, Martini C, Vettor R, Epelbaum J et al. - Effects of octreotide exposure during pregnancy in acromegaly. Clin. Endocrinol. (Oxf) 2010, 72, 668-677.
18. Snyder PJ - Causes of hypopituitarism. www.uptodate.com.

19. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N. et al. - Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: An Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:3888-3921.
20. Fauser BCJM - Overview of ovulation induction. www.uptodate.com.
21. Pitteloud N, Crowley WF Jr, Balasubramanian R - Isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism). www.uptodate.com.
22. Kalelioglu I, Kubat Uzum A, Yildirim A, Ozkan T, Gungor F, Has R.- Transient gestațional diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: Review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery. Pituitary 2007, 10, 87-93.
23. Schrier RW - Systemic arterial vasodilation, vasopressin, and vasopressinasein pregnancy. J Am Soc Nephrol 2010;21:570-2.
24. Chanson P, Salenave S - Diabetes insipidus and pregnancy. Ann Endocrinol 2016; 77: 135-138.
25. McNeil AR, Stanford PE - Reporting thyroid function tests în pregnancy. Clin Biochem Rev. 2015;36:109-126.
26. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. - American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 21: 1081-1125.
27. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. - 2012 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 97: 2543-2565.
28. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B - European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. Eur Thyroid J. 2014;3:76-94.
29. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. - Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid. (2017) 27:315-89. 10.1089/thy.2016.0457.
30. Amouzegar A, Mehran L, Sarvghadi F, Delshad H, Azizi F, Lazarus JH - Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. Hormones (Athens) 2014;13:307-13.
31. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. - Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? J Clin Endocrinol Metab 92: 203-207.
32. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY - Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. J Endocrinol Invest 35: 322-325.

33. Shinohara DR1, Santos TDS1, de Carvalho HC1, Lopes LCB2, Günther LSA3, Aristides SMA3, Teixeira JJV3, Demarchi IG3 - Pregnancy Complications Associated With Maternal Hypothyroidism: A Systematic Review. Obstet Gynecol Surv. 2018 Apr;73(4):219-230.
34. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O'Keeffe DT - Subclinical Hypothyroidism în Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How?. J Endocr Soc. 2018;2(6):533-546. Published 2018 May 3.
35. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. Committee on Patient Safety and Quality Improvement., Committee on Professional Liability.Obstet Gynecol. 2007 Oct; 110(4):959-60.
36. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M - Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. J Am Diet Assoc 101: 294-301.
37. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF) - Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. World Health Organization, Geneva, 2007.
38. Glinoer D, De Nayer P, Delange F, Lemone M, Toppet V, Spehl M, Grun JP, Kinthaert J, Lejeune B - A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal, neonatal effects. J Clin Endocrinol Metab 80:258-269, 1995.
39. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F - Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. J Clin Transl Endocrinol. 2019;16:100190. Published 2019 Apr 12.
40. Ross DS - Thionamides: Side effects and toxicities. www.uptodate.com.
41. Ross DS - Hyperthyroidism during pregnancy: Treatment. www.uptodate.com.
42. Mulder JE - Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatemnt. www.uptodate.com.
43. Burman KD - Postpartum thyroiditis. www.uptodate.com.
44. Băetu M, Dobrescu R - Novel markers for early diagnosis and prognostic classification in medullary thyroid carcinoma. Acta Endocrinol (Buchar). 2017;13(4):519-522.
45. Silverberg SJ, Fuleihan GE-H - Primary hyperparathyroidism: Management. www.uptodate.com.
46. Tachamo N, Timilsina B, Dhital R, Lynn T, Magaji V, Gabriely I - Primary Hyperparathyroidism în Pregnancy: Successful Parathyroidectomy during First Trimester, Case Reports in Endocrinology, vol. 2018, Article ID 5493917, 4 pages, 2018.
47. Dochez V, Ducarme G - Primary hyperparathyroidism during pregnancy. Arch. Gynecol. Obstet. 2014, 291, 259-263.
48. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. & European Society of Endocrinology - European Society of Endocrinology Clinical Guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. European Journal of Endocrinology 2015. 173 G1-G20. (10.1530/EJE-15-0628).

49. Goltzman D - Hypoparathyroidism. www.uptodate.com.
50. Krysiak R, Wilk M, Okopien B - Recurrent pancreatitis induced by hyperparathyroidism in pregnancy. Arch. Gynecol. Obstet. 2011, 284, 531-534.
51. Dawson-Hughes B - Vitamina D deficiency in adults: Definition, clinical manifestation, and treatment. www.uptodate.com.
52. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. - The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:53-8.
53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. - Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-30,
54. Godel GC, Canadian Pediatric Society, First Nations, Inuit and Metis Health Committee = Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. Paediatr Child Health. 2007;12:583-9. Reaffirmed Jan 30 2017.
55. Urrutia-Pereira M, Solé D - Vitamin D deficiency în pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood [Portuguese]. Rev Paul Pediatr. 2015;33(1):104-113.
56. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N - Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature, Autoimmun. Rev. 12 (2) (2012) 127-136.
57. Harant H, Andrew PJ, Reddy GS, Foglar E, Lindley IJD - 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D-3 and a variety of its natural metabolites transcriptionally repress nuclear-factor-kappa B-mediated interleukin-8 gene expression, Eur. J. Biochem. 250 (1) (1997) 63-71.
58. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J- L.A. Burns, M.L. Landry - Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults, PLoS One 5 (6) (2010).
59. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, BjorkhemBergman L, Ekström L, Lindh JD, Andersson J - Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study, BMJ Open 2 (2012).
60. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. - Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. Pediatrics. 2011;127:180-7.
61. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM - Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet. 2001;358:1500-3.
62. Juonala M, Voipio A, Pahkala K, Viikari JSA, Mikkila V, Kahonen M, et al.- Childhood 25-OH Vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young finns study, J. Clin. Endocrinol. Metab. 100 (4) (2015) 1469-1476.

63. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. - Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons, Arch. Intern. Med. 170 (13) (2010) 1135-1141.
64. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP - Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial, Am. J. Clin. Nutr. 85 (6) (2007) 1586-1591.
65. Grant WB - 25-hydroxyvitamin D and breast cancer, colorectal cancer, and colorectal adenomas: case-control versus nested case-control studies, Anticancer Res. 35 (2) (2015) 1153-1160.
66. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. - Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;175:125–135.
67. Kaushal M, Magon N - Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17:76-82.
68. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP - Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 26;7:CD008873.
69. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C - Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:429.e1-9.
70. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion No. 495: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. Obstet Gynecol. 2011;118:197-8.
71. Canadian Paediatric Society - Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. Paediatr Child Health. 2007;12;583-9.
72. Hollis BW, Wagner CL - Vitamin D requirements during lactation: High-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. Am J Clin Nutr 2004;80(6 Suppl):1752S-8S.
73. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW - Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013;98:2337–2346.
74. Wagner CL, Greer FR - American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescentes. Pediatrics. 2008;122:1142-52.
75. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. - Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets, J. Clin. Endocrinol. Metab. 101 (2) (2016) 394–415.
76. Lenders JW - Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. Eur J Endocrinol 2012 166 143-150.
77. Prete A, Paragliola RM, Salvatori R, Corsello SM - Management of Catecholamine-Secreting Tumors in Pregnancy: A Review. Endocr Pract 2015
78. Kamoun M, Mnif MF, Charfi N, Kacem FH, Naceur BB, Mnif F, Dammak M, Rekik N & Abid M - Adrenal diseases during pregnancy: pathophysiology, diagnosis and management strategies. AmJ Med Sci 2014 347 64-73.

79. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr, Endocrine Society - Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915–1942.
80. Schenker JG & Granat M - Phaeochromocytoma and pregnancy—an updated appraisal. Aust N Z JObstet Gynaecol 1982 22 1-10.
81. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM. et al. - European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2016;174(5):G1–G10.
82. Van Der Weerd K., Van Noord C., Loeve M., et al. - Pheochromocytoma in pregnancy: Case series and review of literature. *European Journal of Endocrinology*. 2017; 177(2): R49–R58.
83. Young WF - Clinical presentation and diagnosis of peochromocytoma. www.uptodate.com.
84. Oliva R, Angelos P, Kaplan E, Bakris G - Pheochromocytoma in pregnancy: A case series and review. Hypertension 2010, 55, 600-606.
85. Aplin SC, Yee KF, Cole MJ - Neonatal effects of long-term maternal phenoxy-benzamine therapy. Anesthesiology 2004 100 1608-1610.
86. Versmissen J, Koch BC, Roofthooft DW, Ten Bosch-Dijksman W, van den Meiracker AH, Hanff LM & Visser W - Doxazosin treatment of phaeochromocytoma during pregnancy: placental transfer and disposition in breast milk. Br J Clin Pharmacol 2016.
87. Butters L, Kennedy S, Rubin PC - Atenolol în essential hypertension during pregnancy. BMJ 1990 301 587-589.
88. Vest AR, Cho LS - Hypertension in pregnancy. Curr Atheroscler Rep 2014 16 395.
89. NICE Guideline 107: hypertension in pregnancy. www.nice.org.uk/guidance/CG107 publication date august 2010.
90. Wing LA, Conaglen JV, Meyer-Rochow GY & Elston MS - Paraganglioma in Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab 2015 100 3202-3209.
91. Funder J. W., Carey R. M., Fardella C., et al - Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(9):3266-3281
92. Young WF Jr - Treatment of primary aldosteronism.www.uptodate.com
93. Guilhaume B, Sanson ML, Billaud L. Bertagna X, Laudat MH, Luton JP - Cushing's syndrome and pregnancy: Aetiologies and prognosis in twenty-two patients.
94. Brue T, Amodru V, Castinetti F - Management of endocrine disease: management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. Eur J Endocrinol. 2018;178(6):R259-R266. doi: 10.1530/EJE-17-1058.
95. Owens PC, Smith R, Brinsmead MW, Hall C, Rowley M, Hurt D, Lovelock M, Chan EC, Cubis J & Lewin T - Postnatal disappearance of the pregnancy-associated reduced sensitivity of plasma cortisol to feedback inhibition. Life Sciences 1987 41 1745-1750.

96. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM - The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008 93 1526-1540.
97. Ambroziak U, Kondracka A, Bartoszewicz Z, Krasnodebska- Kiljanska M, Bednarczuk T - The morning and late-night salivary cortisol ranges for healthy women may be used in pregnancy. Clinical Endocrinology 2015 83 774-778.
98. Lopes LM, Francisco RP, Galletta MA & Bronstein MD - Determination of nighttime salivary cortisol during pregnancy: comparison with values in non-pregnancy and Cushing's disease. Pituitary 2016 19 30-38.
99. Lindsay JR, Jonklaas J, Oldfield EH & Nieman LK - Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2005 90 3077-3083.
100. Nieman LK - Cushing's syndrome in pregnancy. www.uptodate.com.
101. Sammour RN, Saiegh L, Matter I, Gonen R, Shechner C, Cohen M, Ohel G, Dickstein G - Adrenalectomy for adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome in pregnancy: a case report and review of literature. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2012 165 1-7.
102. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. - Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(8):2807-2831.
103. Close CF, Mann MC, Watts JF & Taylor KG - ACTH-independent Cushing's syndrome in pregnancy with spontaneous resolution after delivery: control of the hypercortisolism with metyrapone. Clinical Endocrinology 1993 39 375-379.
104. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. - Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):364-389.
105. Lebbe M, Arlt W - What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78:497-502.
106. Nieman LK - Treatment of adrenal insufficiency in adults. www.uptodate.com.

Capitolul 3
BOLILE CU TRANSMITERE SEXUALĂ ȘI SARCINA

Dr. Florica Șandru

Modificările gestaționale, cum ar fi imunosupresia relativă și modificările anatomice și hormonale pot afecta cursul bolilor cu transmitere sexuală (BTS). Infecțiile la mamă pot avea impact atât asupra sănătății mamei, cât și a fătului, iar transmiterea poate apărea în timpul sarcinii, nașterii și în perioada post-partum.

Diagnosticul și tratamentul acestor infecții vor depinde de tipul de infecție, perioada de incubație și infecțiozitate, prezentarea clinică a bolii, disponibilitatea testelor diagnostice precise și rapide și de tratamentul specific. La femeile gravide, trebuie luate în considerare riscurile procedurilor diagnostice și terapeutice. Serologiile HIV, sifilis și VHB se fac în mod normal în timpul vizitelor pre-natale, în timp ce cele pentru Chlamydia și Gonoree sunt adesea neglijate. În plus, chiar dacă aceste serologii sunt efectuate, femeile însărcinate nu sunt adesea informate despre rezultatele datorate neglijenței sau dezorganizării sistemului de sănătate. Vom explora mai jos principalele BTS în perioada de gestație.

Herpes genital

Herpesul genital reprezintă o afecțiune virală cronică cu transmitere sexuală, caracterizată prin eliminarea simptomatică și asimptomatică de particule virale [1].

TRANSMITERE

De obicei prin contact cutanat direct. În 70% din cazuri transmiterea se realizează când eliminarea HSV este asimptomatică.

CLINIC

Majoritatea pacienților cu herpes genital primar sunt asimptomatici. Simptomele constau în febră, stare generală alterată, mialgii, cefalee și dispar

în 3-4 zile. Inițial apar papule eritematoase, ulterior apar vezicule, pustule și eroziuni. Localizarea infecției: oriunde pe tegumentul ano-genital, col uterin și mucoasa ano-rectală [1,2]. Majoritatea pacienților cu herpes genital recurent nu prezintă aspectul clinic clasic, cu vezicule grupate pe bază eritematoasă. Simptomele preced erupția și sunt reprezentate de: prurit, eritem, senzația de arsură și fisuri [1,2]. Leziunile sunt similare celor din infecția primară, dar la o scală mai mică.

DIAGNOSTIC

1. PCR
2. Cultură (sensibilitate redusă).

PCR/cultură negative, mai ales în absența leziunilor active nu infirmă infecția având în vedere că eliminarea virusului este intermitentă.

3. Teste serologice (sensibilitate 80–98%):
   - în stadiile inițiale frecvent rezultate fals-negative;
   - valorile foarte mici pot fi rezultate fals-pozitive necesită confirmare prin Westernblot.
4. Citodiagnosticul Tzanck nu mai este actual recomandat [3].

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Șancru sifilitic, șancru moale, candidoză, gonoree, eritem fix postmedicamentos.

TRATAMENT

Primul episod de herpes genital se tratează cu aciclovir oral. (infecție primară: aciclovir 200 mg oral de 5 ori pe zi, timp de 5-10 zile) [4]. Nașterea pe cale vaginală la femeile care fac primul episod de herpes genital cu puțin timp înaintea nașterii prezintă un risc crescut de apariție a herpesului neonatal la copil. În schimb, copiii născuți din mame cu herpes recurent cu istoric îndelungat au un risc foarte scăzut de a face boala [5]. Culturile genitale pentru herpes efectuate în fazele avansate ale sarcinii sunt slabi predictori ai eliminării virale în timpul nașterii. Decizia de cezariană la mamele cu leziuni genitale de herpes se ia după o anamneză atentă și după examinarea clinică, urmată de evaluarea raportului beneficiu/risc [6].

- Se recomandă naşterea prin cezariană, deşi nu elimină complet riscul transmiterii HSV.
- Tratamentul supresiv zilnic din săptămâna 36 scade frecvența operațiilor cezariene în rândul femeilor cu herpes genital recurent, însă nu protejează întotdeauna nou-născutul [7]

	CDC 2015	IUSTI 2018
REGIMURI RECOMANDATE (1)	Aciclovir 400 mg x 3/zi, 5-10 zile (trebuie evitat)	Aciclovir 400 mg x 3/zi, 5-10 zile (trebuie evitat)
REACTIVARE în TRIMESTRUL I şi II	Aciclovir 400 mg X 3/zi Valaciclovir 500 mg x 2/zi	Aciclovir 400 mg x 3/zi Valaciclovir 250 mg x 2/zi
TRATAMENTUL SUPRESIV AL GRAVIDELOR CU HERPES GENITAL RECURENT *		
HERPES NEONATAL	Aciclovir 20 mg/kg IV la 8 h, 14 zile dacă boala este limitată la piele şi mucoase şi 21 zile dacă boala este diseminată sau afectează SNC	

Sifilisul

TRANSMITERE

- Contact sexual (infecția se produce la 60% dintre persoanele care intră în contact cu cei care au sifilis primar sau secundar).
- Infecție congenitală - transmitere în utero sau perinatală.

DIAGNOSTIC

Suspectat pe baza manifestărilor clinice şi confirmat prin microscopie în câmp întunecat şi teste serologice [8,2]. Microscopie în câmp întunecat: rezultatul este pozitiv când se examinează probe din şancrul primar şi leziunile papuloase din sifilisul secundar. Nu se foloseşte pentru evaluarea leziunilor din cavitatea orală. Testarea directă folosind anticorpi fluorescenți orientați împotriva T. Pallidum (DFA-TP) de la nivelul leziunilor, aspiratului nodular sau țesuturilor.

Testele serologice pentru sifilis sunt pozitive la orice infecție cauzată de Treponeme şi întotdeauna pozitive la cei cu sifilis secundar.

A. Teste ne-treponemice: Testul reaginei plasmatice rapide (RPR), Testul VDRL (non-reactiv la 25% din pacienții cu sifilis primar). În sifilisul precoce se recomandă Testul cu anticorpi fluorescenți anti-treponemici (FTA-ABS) sau repetarea VDRL după 1-2 săptămâni de la testarea care a fost negativă. [9]
B. Teste treponemice: Testul FTA-ABS (test de aglutinare pentru anticorpii anti-T. Pallidum), Test de microhemoaglutinare (MHA-TP), Test de hemaglutinare pentru T. Pallidum (TPHA). Rezultatul rămâne de obicei pozitiv după tratament, deci aceste metode nu se utilizează pentru a determina statusul infecțios la un pacient care a avut sifilis în trecut.

Sifilisul primar

Manifestări clinice: La locurile de inoculare apar leziuni genitale sau extragenitale, ulcerațiile de obicei sunt indolore, mai puțin când se infectează secundar. Perioada de incubație medie este de 21 de zile-interval 10-90 de zile [10,2]. Șancrul este o eroziune indoloră care se transformă într-o ulcerație, cu marginea proeminentă și exudat seros redus cantitativ. Dimensiunile șancrului sunt de la câțiva mm până la 1-2 cm, de obicei fiind leizuni unice și mai rar multiple (kissing) [11].

Zonele de afectare predilectă sunt colul uterin, vaginul, vulva, clitorisul, sânii, mameloanele, anusul sau rectul, cavitatea orală, buzele, limba, amigdalele, degetele.

Limfadenopatie este asociată și în decurs de 7 zile apar noduli fermi, elastici, nedureroși, frecvent unilaterali, care pot persista câteva luni.

Diagnosticul diferențiat se face cu eritemul fix post-medicamentos, șancrul moale, limfogranulomatoza veneriană, ulcerația traumatică.

Sifilisul secundar

Manifestări clinice: Macule și papule de 1,5 cm, rotunde sau ovalare, roz sau roșu-brune. Primul exantem este mereu macular și estompat, erupțiile ulterioare pot fi papulo-scuamoase, pustuloase sau acneiforme. Papulele sunt ferme la palpare, leziunile de condilomatoză sunt moi, cel mai frecvent la nivel ano-genital și oral, putând apărea pe oricare zonă a corpului pe care se

acumulează umezeală, între suprafețe intertriginoase (axila, degetele de la picioare).

Se poate produce și afectarea părului sau mucoaselor, putând exista și limfoadenopatii generalizate și manifestări asociate [12].

Investigații de laborator: dermatopatologie, LCR, probe hepatice, funcția renală.

Diagnosticul diferențial se face cu exantemul-reacții post-medicamentoase, pitiriazis rozat, exantem viral, mononucleoză infecțioasă, tinea corporis, tinea versicolor, scabie, lichen plan [13,2].

Sifilisul latent

Este suspectat pe baza antecedentelor de sifilis primar sau secundar, istoricului de expunere la sifilis sau în cazul nașterii unui copil cu sifilis congenital; poate apărea fără să existe antecedente de sifilis.

Manifestări clinice: nu există semne sau simptome clinice ale infecției [14]. STS pozitiv, LCR normal.

Sifilisul terțiar/tardiv

Manifestări clinice: Gome, plăci nodulare sau papule scuamoase care pot ulcera și forma cercuri sau arcuri, neurosifilis asimptomatic, sifilis meningeal, pareză generală, tabes dorsal, sifilis cardio-vascular [15].

Diagnostic diferențial: plăci +/-ulcerație+/-granuloame, tuberculoză cutanată , limfom, infecții fungice invazive, infecție micobacteriană cutanată atipică.

Diagnosticul este pus pe baza semnelor clinice și e confirmat prin STS sau biopsie cutanată; examinarea în microscopie întunecată este întotdeauna negativă.

TRATAMENT

Tratamentul sifilisului primar și secundar

Toate femeile gravide vor fi testate serologic pentru sifilis pe parcursul sarcinii și la naștere. Toate femeile care au pierdut o sarcină după a 20-a săptămână de gestație vor fi testate și pentru sifilis. Toți nou-născuții din

mame al căror status serologic pentru sifilis nu a fost determinat pe parcursul sarcinii vor fi testați obligatoriu înainte de externarea din spital [16].

Tratamentul sifilisului în sarcină se face după aceleași scheme terapeutice ca și la negravide, conform stadiului bolii.

Preparatele parenterale de penicilină reprezintă singurul tratament cu eficacitate documentată pentru cazurile de neurosifilis sau de sifilis în cursul sarcinii[17]. Ar trebui ca pacienții cu alergie la penicilină documentată să fie desensibilizați și tratați cu penicilină. Desensibilizarea la penicilină presupune internarea într-un serviciu de specialitate care să dispună de mijloace de tratament adecvat al șocului anafilactic.

În timpul tratamentului poate apărea o reacție acută, febrilă, spontan rezolutivă, însoțită de cefalee, mialgii și exacerbarea erupțiilor cutanate – reacția Jarisch-Herxheimer [18]. Atunci când apare, reacția se produce de obicei în primele 24 ore de la inițierea tratamentului sifilisului, indiferent de medicația folosită. Este mai frecventă în sifilisul recent și de aceea pacienții cu această formă de boală trebuie consiliați despre posibilitatea apariției reacției. Poate fi tratată cu antipiretice, dar nu există nicio dovadă că alte intervenții terapeutice (inclusiv începerea tratamentului cu doze mici de penicilină) pot să o prevină. Prednisonul poate aboli episodul febril dar nu ameliorează fenomenele inflamatorii locale. La femeile însărcinate reacția Jarisch - Herxheimer poate induce naștere prematură sau suferință fetală, dar aceste considerente nu trebuie să întârzie sau să determine neînceperea tratamentului [19].

Tratamentul recomandat este reprezentat de Benzatin penicilină G, 4.800.000 UI doză totală, administrată i.m. sub formă de 2 doze a câte 2.400.000 U.I. (de obicei câte 1.200.000 UI în fiecare fesă) la interval de o săptămână. În schemele propuse de CDC, OMS, IUSTI se recomandă o doză unică de 2.400.000 UI de benzatinpenicilina G [20]. Datele disponibile demonstrează că utilizarea unor doze adiționale de benzatin penicilină G, amoxicilină sau alte antibiotice în tratamentul sifilisului recent (primar, secundar și latent recent) nu crește eficacitatea [21]. Tratament alternativ: Procain penicilină, 1.200.000 UI/zi, i.m., timp de 10-14 zile. Pacienții cu

sifilis şi cu simptome sugerând afectare neurologică (meningită) sau oftalmică (uveită) trebuie evaluați complet pentru neurosifilis și afectare oculară sifilitică; această evaluare va include examinarea LCR și examenul la lampa cu fantă.

Sifilisul latent recent: Tratament recomandat: Benzatin penicilină G, doză totală 4.800.000 UI, administrată i.m. sub formă de 2 doze a câte 2.400.000 U.I. la interval de o săptămână. Tratament alternativ: Procain penicilină, 1.200.000 UI i.m. pe zi, timp de 10-14 zile. În schemele propuse de CDC, OMS, IUSTI se recomandă o doză unică de 2.400.000 UI de benzatinpenicilină G [22].

Sifilisul latent tardiv: Tratament recomandat: Benzatin penicilină G, în doză totală de 7.200.000 UI, administrată i.m. sub formă de 3 doze a câte 2.400.000 UI la interval de o săptămână. Tratament alternativ: Procain penicilină, 1.200.000 UI/zi, i.m. timp de 21 de zile. Toți pacienții cu sifilis tardiv vor fi evaluați clinic pentru o eventuală afectare de sifilis terțiar (aortită, neurosifilis, gome, irită). Pacienții cu sifilis latent necesită examinarea LCR în caz de: eşec terapeutic, infecție cu HIV sau sifilis latent de durată nedeterminată.

Tratamentul sifilisului terțiar (cu excepția neurosifilisului): Tratament recomandat: Benzatin penicilină G, 7.200.000 UI doză totală, administrată i.m. sub formă de 3 doze de câte 2.400.000 U.I. la interval de o săptamână. Tratament alternativ: Procain penicilină, 1.200.000 UI/zi, i.m. timp de 21 de zile.

TRATAMENTUL SIFILISULUI PRIMAR, SECUNDAR ȘI LATENT

* Azitromicina nu este recomandată pentru tratarea sifilisului la homosexuali, indivizi HIV+ sau gravide, dat fiind riscul existenței rezistenței T. pallidum la macrolide.

• testare HIV în momentul diagnosticului și după 3 luni,

• testarea și tratarea partenerilor din ultimele 3 luni pentru sifilis primar, 6 luni pentru sifilis secundar și din ultimul an pentru sifilisul latent precoce.

REGIM RECOMANDAT (1)	SIFILIS PRIMAR, SECUNDAR, LATENT PRECOCE	SIFILIS LATENT TARDIV SAU DE LATENȚĂ NEPRECIZATĂ
SIFILIS LATENT TARDIV SAU DE LATENȚĂ NEPRECIZATĂ	**Adulți:** Benzathin penicilina G 2.4 milioane unități IM doză unică **Copii:** Benzathin penicilina G 50,000 unități/kg IM (max. 2.4 milioane unități) doză unică	**Adulți:**Benzathin penicilina G 2.4 milioane unități IM/săpt., 3 săpt. **Copii:** Benzathin penicilina G 50,000 unități/kg IM (maxim 2.4 milioane unități) pe săpt., 3 săpt.
ALTERNATIV	Doxiciclina 100 mg x 2/zi, 14 zile Azitromicina 2 g doză unica* **CDC 2015:** Tetraciclina 500 mg x 4/zi, 14 zile Ceftriaxon 1–2 g/zi IM/IV, 10-14 zile	Doxiciclina 100 mg x 2/zi, 28 zile **CDC2015:** Tetraciclina 500 mg x 4/zi, 28 zile

MONITORIZAREA PACIENȚILOR TRATAȚI PENTRU SIFILIS

• Reevaluare clinică și serologică la 6, 12 și 24 luni și la 3, 6, 9, 12 și 24 luni la pacienții HIV+.

Semnele și simptomele persistă /recidivează ȘI/SAU titrul VDRL/RPR crește de min. 4 ori susținut

SAU titrul VDRL/RPR inițial înalt nu scade de 4 ori la 6-12 luni

Trebuie suspectat eșecul tratamentului/reinfecție

↓

Examen LCR + repetarea testării pentru infecția HIV + repetarea tratamentului

Titrul VDRL/RPR scade, dar mai puțin de 4 ori nu este clar care este cea mai bună abordare

↓

Repetarea testării HIV + monitorizare atentă clinică şi serologică + examen LCR

Dacă nu pot fi monitorizaţi? Benzatin penicilina G 2.4 milioane unităţi IM/săpt., 3 săpt.

Titrul VDRL/RPR nu scade în ciuda repetării tratamentului+ examen LCR normal

↓

Repetarea testării HIV + monitorizare atentă clinică şi serologică

Nu se recomandă în general repetarea examenului LCR sau a tratamentului.

TRATAMENTUL SIFILISULUI TERŢIAR

+ testare HIV

Durata acestor tratamente este mai scurtă decât cea pentru sifilisul latent tardiv, după terminarea tratamentului se poate administra Benzantin penicilina G 2.4 milioane unităţi IM/săpt., 3 săpt.

REGIM RECOMANDAT ÎN SIII EX. LCR NORMAL (1)	**CDC 2015**	**IUSTI 2018**
	Benzathin penicilină G 2.4 milioane unităţi IM pe săpt., 3 săpt. Penicilină G cristalină apoasă 18–24 milioane U/zi, 10-14 zile	Benzathin penicilina G 2.4 milioane unităţi IM pe săpt., 3 săpt. Penicilină G cristalină apoasă 18–24 milioane U/zi, 10-14 zile
RECOMANDAT ÎN NEUROSIFILIS ŞI SIFILISUL OCULAR/AUDITIV ALTERNATIV ÎN NEUROSIFILIS ŞI SIFILISUL OCULAR/AUDITIV	Procain penicilină G 2.4 milioane U/zi IM + Probenecid 500 mg x 4/zi p.o, 10–14 zile	**Ceftriaxon 1-2 g/ziIV, 10-14 zile** SAU Procain penicilină G 1.2-2.4 milioane U/zi IM + Probenecid 500 mg x 4/zi p.o, 10–14 zile

- cel mai mare risc de sifilis congenital este asociat cu sifilisul primar/secundar al mamei.

- femeile însărcinate cu titruri VDRL/RPR mici stabile (serofast) tratate anterior pentru sifilis nu necesită în general repetarea tratamentului – titrul crește sau este constant, dar ridicat –> reinfecție sau eşec al tratamentului
- Penicilina G este singurul antibiotic eficient în prevenirea transmiterii materno-fetale şi pentru tratarea infecției fetale [23].
- Datele existente nu susțin utilizarea corticosteroizilor sistemici pentru reducerea riscului de complicații [24].

Infecția cu Neisseria gonorrhoeae (gonoree)

Majoritatea femeilor sunt asimptomatice iar infecția cervicală este cea mai frecventă. Când simptomele apar, debutează la peste 14 zile de la expunere.

TRANSMITERE

Pe cale sexuală, de la un partener asimptomatic sau cu simptome minime. Nou-născuții sunt expuși la secrețiile infectate în canalul naşterii.

CLINIC

Colonizarea mucoaselor – orofaringe, regiunile ano-genitale. Edem periuretral, uretrita, secreție purulentă din colul uterin, dar fără vaginită, proctită cu durere şi secreții purulente, faringită eritematoasă apărută după contact sexual oro-genital.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Uretrita - uretrita produsă de C. Trachomatis, Ureaplasma urealyticum sau Trichomonas vaginalis, Sindrom Reiter.

Cervicita - produsă de Chlamydia Trachomatis sau Herpes Simplex.

DIAGNOSTIC

Stabilit pe baza manifestărilor clinice şi confirmat prin investigații de laborator şi cultură. Investigații de laborator:

- culturi gram: (diplococi gram-negativi intracellular- în PMN);
- culturi: din material prelevat din col, rect, orofaringe. Izolarea gonococilor folosind medii selective pentru acestea precum sânge-agar-ciocolată, mediu Martin-Lewis, mediu Thayer-Martin.

TRATAMENT

În sarcină se recomandă:

1. Cefriaxona 500mg im, în doza unică.
2. Spectinomicina 2g im, în doza unică.

Infecția diseminată - Scheme terapeutice recomandate: Ceftriaxonă, 1 g i.m. sau i.v., o dată pe zi, 7 zile sau Cefotaxim 1 g i.v. la 8 ore. Ghidurile internaționale recomandă și Spectinomicină, 2 g i.m., de 2 ori pe zi, 7 zile, dar Spectinomicina nu este disponibilă în România [25, 1].

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A N. GONORRHOEAE

- În ultimele decade, N. gonorrhoeaea dezvoltă rezistență la sulfonamide, peniciline, tetracicline, macrolide, fluoroquinolone și recent la cefalosporine de generația a treia.
- 2000: primele cazuri de rezistență la cefalosporine orale de generația a treia au fost raportate în Japonia.
- 2007: a fost raportată rezistență N.gonorrhoeae la fluoroquinolone în SUA.
- 2006-2011: au fost raportate cazuri de eșec al tratamentului infecțiilor gonococice faringiene cu ceftriaxonă în Australia,Japonia și Europa.
- 2011: a fost raportat primul caz de infecție genitală rezistentă la ceftriaxonă în Europa [26].

–> Cefixima nu mai reprezintă tratament de elecție al infecției cu N. gonorrhoeae din 2012.

–> începând cu 2010 se recomandă terapia duală în gonoree,chiar dacă NAAT pentru C.trachomatis sunt negative.

Afecțiuni caracterizate prin secreție vaginală:

- Candidoza vaginală

- Vaginoza bacteriană (BV).
- T. vaginalis.

DIAGNOSTIC

1. Măsurarea pH-ului secreției: $\geq$ 4.5 în BV sau trichomoniază.
2. Examenul microscopic al secreției vaginale.

- În proba diluată cu SF se pot observa T. vaginalis mobile sau "clue cells".
- În proba tratată cu KOH se pot identifica hife sau blastospori.

Un examen al secreției vaginale negativ nu infirmă infecția (sensibilitate de aprox. 50%).

3. NAAT pentru diagnosticarea trichomoniazei
4. Cultura ± antifungigrama pentru candidoza vaginală

Candidoza genitală

ETIOLOGIE

Candida albicans reprezintă 80-90% din speciile izolate din zona genitală. De obicei reprezintă proliferarea excesivă a Candida în microbiomul mucocutanat. Majoritatea cazurilor apar la persoanele sănătoase. Factori de risc: Femei - frecvent niciunul, sarcină.

CLINIC

Vulvita/Vulvo-vaginita- debut de obicei brusc, prurit, secreții vaginale, iritație vaginală, senzație de arsura vulvară, dispaurenie, disurie externă.

VVC necomplicată • VVC sporadică/rară, ușoară-moderată, cel mai probabil indusă de Candida albicans la femei imunocompetente.

VVC complicată • VVC recurentă ($\geq$ 4 episoade de VVC simptomatică/an) SAU • VVC severă (eritem și edem vulvar extins,escoriații, fisuri) SAU • VVC indusă de alte specii și nu de Candida albicans SAU • VVC la femei cu diabet, imunodeprimate, debilitate.

DIAGNOSTIC

Suspiciunea clinică e confirmată prin evaluare KOH.

1. frotiul secreției vaginale (SF, soluție KOH 10% sau colorație Gram) evidențiază drojdii înmugurite, hife și pseudohife.

- semne și simptome prezente + frotiu negativ –> cultura

2. cultura:

- cultura pozitivă pentru Candida în absența semnelor și simptomelor –> nu se recomandă tratament (la 10–20% femei Candida sp. și alte drojdii populează vaginul).

În vaginita candidozică pH-ul vaginal este în general normal (< 4.5).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Candidoza vulvo-vaginală trebuie diferențiată de tricomoniază (cauzată de T. vaginalis), vaginoza bacteriană (înlocuirea florei vaginale normale cu microorganisme anaerobe și Gardenella vaginalis), lichen plan, lichen scleros și atrofic.

TRATAMENT

Deşi în prezent există unele tratamente eficace în doza unică, nu se ştie dacă acestea sunt sigure. Pentru tratamentul gravidelor trebuie folosiți numai azolii topici. Dintre preparatele care au fost studiate în sarcină, cele mai eficace sunt miconazolul și clotrimazolul. Schemele terapeutice recomandate: Butoconazol cremă 2% intravaginal, 3 zile sau Clotrimazol cremă 1% intravaginal, 7-14 zile sau Miconazol 1200 mg, supozitor vaginal, 1 zi; sau Miconazol sau Clotrimazol 200 mg intravaginal zilnic, 3 zile 32 / 70 sau Clotrimazol 100 mg/zi intravaginal, 7 zile sau Fluconazol 150 mg oral doză unică [27].

Vaginoza bacteriană

Sindrom clinic polimicrobian rezultat din înlocuirea Lactobacillus sp. de bacterii anaerobe: Prevotella sp., Mobiluncussp., G. vaginalis, M. hominis și germeni anaerobi dificil de cultivat.

COMPLICAȚII

• Risc de contractare și de transmitere a altor BTS.

• Complicații după chirurgia ginecologică.
• Complicații în sarcină.
• Recurențe frecvente.

DIAGNOSTIC

1. Frotiul colorat Gram este utilizat pentru determinarea concentrației relative de lactobacilli (bacilli Gram pozitivi), bacilli și coci Gram-negativi sau Gram-variabili (G. vaginalis, Prevotella, pepto-streptococci), bacilli curbați Gram negativi (Mobiluncus).
2. Criteriile clinice Amsel (minim 3): secreție albă, subțire, omogenă, ce îmbracă pereții vaginali, clue cells (celulele epiteliului vaginal acoperite cu cocobacili aderenți) la ex. microscopic, pH-ul fluidului vaginal > 4.5, un miros urât, de pește al secreției vaginale înainte sau după aplicarea KOH 10%.

TRATAMENTUL VAGINOZEI BACTERIENE ÎN SARCINĂ

REGIMURI RECOMANDATE (1)	**CDC 2015** Metronidazol 500 mg X 2/zi, 7 zile Metronidazol gel 0.75%, un aplicator (5g) intravaginal/zi, 5 zile Clindamicina crema 2%, un aplicator (5g) intravaginal/zi, 7 zile	**IUSTI 2018** Metronidazol 400-500 mg X 2/zi, 7 zile Metronidazol gel 0.75%, un aplicator (5g) intravaginal/zi, 5 zile Clindamicină cremă 2%, un aplicator (5 g) intravaginal/zi, 7 zile Tinidazol 2 g/zi, 2 zile
ALTERNATIVE	Tinidazol 1 g/zi, 5 zile Clindamicina 300 mg x 2/zi, 7 zile Clindamicină ovule 100 mg intravaginal/zi, 3 zile	**Metronidazol 2 g p.o. doză unică** **Tinidazol 2 g p.o. doză unică** Tinidazol 1 g/zi, 5 zile Clindamicină 300 mg x 2/zi, 7 zile **Dequaliniumchlorid 10 mg 1 tb vaginală/zi, 6 zile**
ALTERNATIVE TERAPEUTICE	Metronidazol 750 mg tablete cu eliberare întârziată 1 tb/zi, 7 zile Preparate cu lactobacilli administrate intravaginal	

- Metronidazolul şi clindamicina sunt sigure în sarcină.
- Terapia orală nu este superioară celei topice.
- VB simptomatică a fost asociată cu: ruptura prematură a membranelor, naştere prematură, infecţia lichidului amniotic, endometrita post-partum. Este recomandată tratarea femeilor simptomatice.
- Rezultate contradictorii cu privire la siguranţa şi eficienţa tratamentului-pentru VB la femeile asimptomatice cu VB cu/fară risc de naştere prematură –> nu există suficiente dovezi pentru a recomanda screeningul de rutină pentru VB al femeilor însărcinate asimptomatice [28].

Infecţia cu Trichomonas Vaginalis

CLINIC

- 70–85% din persoanele infectate au simptome minime sau absente, iar infecţiile netratate pot persista luni sau ani.
- Uretrita, epididimita, prostatita/secreţia vaginală difuză, urât mirositoare, galben-verzuie.
- Se asociază cu: un risc de 2-3 ori mai mare de a contracta HIV, naştere prematură sau alte complicaţii în sarcină, risc crescut de boală inflamatorie pelvină.

DIAGNOSTIC

Frotiul secreţiei vaginale, NAAT, cultură.

TRATAMENTUL INFECŢIEI CU T. VAGINALIS ÎN SARCINĂ

Infecţia cu T. vaginalis se poate asocia cu: ruperea prematură a membranelor, naştere prematură, greutate mică la naştere. Chiar dacă Metronidazolul 2 g doza unică duce la vindecare microbiologică, morbiditatea perinatală nu diferă semnificativ. Deşi rară, este posibilă transmiterea perinatală a T. vaginalis –> infecţie respiratorie sau genitală la nou-născut [29].

+ Testarea şi tratarea partenerilor sexuali din ultimele 60 zile/a celui mai recent partener.
+ Abstinența până la terminarea tratamentului şi până ce partenerii încheie tratamentul.
+ Screening BTS.
+ Prevenția oftalmiei nou nascutului cu unguent oftalmic cu eritromicină 0.5% o singura aplicație în fiecare ochi la naştere.

	CDC 2015	IUSTI 2018
REGIMURI RECOMANDATE (1)	Azitromicină 1 g doză unică	Azitromicină 1 g doză unică
ALTERNATIVE	Amoxicilină 500 mg x 3/zi, 7 zile Eritromicină 500 mg x 4/zi, 7 zile Eritromicină 250 mg x 4/zi, 14 zile. Eritromicină etil succinat 800 mg x 4/zi, 7 zile Eritromicină etil succinat 400 mg x 4/zi, 14 zile	Amoxicilină 500 mg x 3/zi, 7 zile Eritromicină 500 mg x 4/zi, 7 zile LINIA A III-A Josamicină 500 mg x 3/zi sau 1g x2/zi, 7 zile

MONITORIZAREA PACIENȚILOR DUPĂ TRATAMENT

- Repetarea testării la 3-4 săpt. după încheierea tratamentului: femei însărcinate, pacienți necomplianți, cazuri tratate cu regimuri alternative, infecții complicate, persistența simptomelor, suspiciunea de reinfecție.
- Repetarea NAAT la 3 < săpt. după încheierea tratamentului nu este recomandată dată fiind prezența organismelor neviabile.
- majoritatea infecțiilor post-tratament nu semnifică eşecul tratamentului, ci reinfecții. [30]
- Infecțiile repetate/persistente induc un risc crescut de complicații (boala inflamatorie pelvină, sarcini ectopice, infertilitate).
- Repetarea testării după 3 luni, indiferent dacă partenerii sexuali au fost tratați sau nu.

- În sarcină se recomandă retestare la 3-4 săpt., apoi 3 luni și în trimestrul III la pacientele cu risc crescut de a contracta BTS.

Infecția cu Mycoplasma genitalium

Mycoplasma este o infecție cu transmitere sexuală. Este determinată de o bacterie numită Mycoplasma genitalium.

TRANSMITERE

Calea de transmitere este contactul sexual neprotejat. Factorii de risc: contact sexual neprotejat, oricare din simptomele menționate la un pacient stabil, parteneri sexuali mutipli, contact sexual cu un partener infectat cu Mycoplasma genitalium.

CLINIC

Multe femei infectate cu Mycoplasma nu prezintă simptome genitale. Infecția poate să fie simptomatică sau asimptomatică. Cele mai frecvente manifestări la femei sunt: cervicita (simptomatologie: prurit, dispaurenie, metroragii), boala inflamatorie pelvină (secreții vaginale, dureri la nivelul abdomenului inferior, dispaurenie), endometrita (febră, metroragii, dureri la nivelul abdomenului inferior).

Rolul patogenic la femei este neclar: poate fi izolat din vaginul, cervixul și endometrul femeilor asimptomatice, poate fi detectat la 10–30% din femeile cu semne clinice de cervicită, este detectat în cervix și/sau endometrul a 22% din pacientele cu boala inflamatorie pelvină, poate fi asociat cu febră postpartum sau post-avort, se poate asocia cu naștere prematură [31]. Femeile cu infertilitate tubară au mai frecvent Ac anti M. genitalium decât femeile fertile.

DIAGNOSTIC

Cultură din produs patologic, serodiagnostic, detectare prin PCR.

TRATAMENT

REGIM RECOMANDAT (1)	CDC 2015	IUSTI 2008
	Azitromicină 1g doză unică Pentru infecția necomplicată persistentă: Azitromicina 500 mg în prima zi, urmată de 250 mg/zi, 4 zile Moxifloxacină 400 mg/zi 7, 10 sau 14 zile	Azitromicină 500 mg în prima zi, apoi 250 mg/zi, 4 zile Josamicină 500 mgx 3/zi, 10 zile
ALTERNATIV	Pentru infecția necomplicată persistentă: Moxifloxacină 400mg/zi, 7-10 zile Eșecul tratamentului cu moxifloxacin: Pristinamicina 1 g x 4/zi, 10 zile, rată de vindecare de 85% Doxiciclină 100mg x2/zi,14 zile, rată de vindecare de 30%	

+ abstinență până ce pacientul și partenerii sexuali au încheiat tratamentul, simptomele s-au remis și testul de control a fost negativ.

Administrarea unei doze unice de Azitromicină ar putea chiar selecta rezistență microorganismelor.

↓

Azitromicina doza inițială de 500 mg, urmată de 250 mg/zi, 4 zile.

Totuși, în ½ din aceste cazuri, M. genitalium posedă deja rezistență la Azitromicină.

↓

Moxifloxacina 400 mg/zi 7, 10 sau 14 zile –> rate de vindecare de 100% în studiile inițiale.

Deși este în general considerat eficient, studiile efectuate în Japonia, Australia și SUA au raportat eșecul tratamentului de 7 zile cu Moxifloxacină.

↓

Pristinamicina 1g x 4/zi, 10 zile

! Test de control la toți pacienții după minim 3 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Şancrul moale

Infecţia este sugerată de asocierea unui ulcer genital dureros cu adenopatie inghinală supurativă. Endemică în ţările în curs de dezvoltare.

TRANSMITERE

Pe cale sexuală de la partener cu ulceraţie genitală produsă de H.ducreyi. Cofactor pentru transmiterea HIV/SIDA, unde prevalenţa este ridicată la cei cu şancru.

CLINIC

Perioada de incubaţie este de 4-7 zile. Leziunea primară - papulă cu halou eritematos care evoluează transformându-se în pustulă, eroziune şi ulceraţie (care este foarte sensibilă şi dureroasă). Baza friabilă cu ţesut de granulaţie şi acoperită de exudat galben. Limfadenita inghinală dureroasă este unilaterală, apare la 50% dintre paciente la 7-21 zile de la leziunea primară. Distribuţie: organe genitale externe, perete vaginal, col uterin, tegument perianal. Leziuni extragenitale - sâni, degete, coapse, mucoasă orală. Ulceraţiile se pot suprainfecta bacterian. Ulceraţiile multiple apar prin autoinoculare.

DIAGNOSTIC

Susţinut de prezenţa criteriilor următoare: 1) unul sau mai multe ulcere genitale dureroase; 2) ultramicroscopie negativă pentru Treponema Pallidum din exudatul ulcerului sau serologie negativă pentru sifilis efectuată la minim 7 zile de la debutul ulcerelor; 3) clinic : aspectul ulcerului genital şi dacă este prezentă limfadenopatia regională caracteristică şancrului moale; 4) test negativ din exudatul ulcerului pentru virusul herpetic. Diagnosticul de certitudine necesită identificarea H. ducreyi în cultură.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Ulceraţii genitale - GH, Sifilis primar, LGV, Leziuni traumatice.

Formaţiune inghinală sensibilă - GH, Sifilis secundar, LGV, Hernie încarcerată, Ciumă, Tularemie.

TRATAMENT

Azitromicina 1 g oral doză unică sau eritromicină 500 mg oral 4 ori/zi 7 zile sau ceftriaxonă 250 mg intramuscular, doză unică. Ciprofloxacina este contraindicată în timpul sarcinii [32].

Limfogranulomatoza veneriană

TRANSMITERE

Sexuală. Pătrunde în organism prin mici lacerații și abraziuni.

CLINIC

Manifestările clinice depind de poarta de intrare a C. Trachomatis serotipurile L1, L2, L3 (locul de contact sexual) și de stadiul bolii: sindrom inghinal, sindrom rectal, sindrom faringian.

Limfogranulomatoza veneriană acută - veziculă mică și indoloră și ulcerație / papulă fără indurație pe labie/ vagin posterior/ vulvă , se vindecă în câteva zile. Cervicită, perimetrită, salpingită.

Sindrom inghinal - limfadenopatii inghinale dureroase care apar la 2-6 săptămâni după expunere. Leziunile sunt unilaterale în două treimi din cazuri, se palpează ganglionii iliaci/femurali de aceeași parte.

DIAGNOSTIC

* Criterii clinice - uretrită/ulcerație genitală/limfadenopatie inghinală/ cervicită/proctită.
* Criterii de laborator - cel puțin una din următoarele metode:
  1. izolarea C. Trachomatis dintr-un prelevat de la nivelul tractului ano-genital sau al conjunctivei;
  2. detectarea C. Trachomatis în secreții prin teste de amplificare a acizilor nucleici și identificarea serotipului/genotipului L1, L2, L3.
* Criterii epidemiologice - Context epidemiologic - transmitere interumană (contact sexual sau transmitere verticală mamă-făt).

Stadiul primar - GH, sifilis primar, șancru moale.

Sindromul inguinal - Hernie inghinală încarcerată, ciumă, tularemie, tuberculoză, GH, sifilis, șancru moale, limfom.

TRATAMENT

Scheme terapeutice recomandate - Doxiciclină 100 mg oral de 2x/zi timp de 21 zile.

Scheme terapeutice alternative - Eritromicina 500 mg oral de 4 ori /zi timp de 21 zile sau Azitromicină 1 g oral 1x/Săptămână timp de 3 săptămâni (NB! Tetraciclinele sunt contraindicate în sarcină) [33]

Ganglionii fluctuenți trebuie aspirați prin pielea sănătoasă. Incizia și drenarea lor sau excizia pot întârzia vindecarea. Unele paciente cu boală avansată pot avea nevoie de tratament pentru o durată mai mare de 14 zile. Pentru tratamentul sechelelor, cum ar fi stricturile și/sau fistulele, poate fi necesară intervenția chirurgicală.

Infecția cu HPV

Cea mai frecventă infecție cu transmitere sexuală, clinic și subclinic , la nivel global (>100 tipuri diferite din care > 40 genotipuri HPV au fost identificate la nivel genital). HPV poate fi transmis nou-născutului în cursul nașterii pe cale vaginală și poate cauza vegetații veneriene (EGW) și papilomatoză respiratorie.

Tipurile 16, 18, 31, 33 și 35 sunt puternic asociate cu displazie și carcinom ano-genital. De aceea, la toate femeile cu condiloame acuminate se recomandă examenul ginecologic și efectuarea periodică de frotiuri cervicale pentru examenul Papanicolau.

Factori de risc: combinația sex-alcool, mai mult de 3 parteneri sexuali, fără a fi implicată într-o relație, utilizarea de droguri.

TRANSMITERE

Prin contact sexual - genito-genital, oro-genital, genito-anal. Pe suprafața epitelială se produc microabraziuni care permit virionilor eliminați de partenerul infectat să pătrundă în stratul bazal la partenerul neinfectat. Factori implicați : deficit imunitar gazdă, virulență virus, condiții locale, leziuni infraclinice.

CLINIC

Localizări - col uterin (55-60%), vagin (25-30%), vulvă (15-20%), leziuni perianale, anale și rectale (>50% au localizări multiple).

DIAGNOSTIC

– Diagnostic clinic:
  - Aplicații locale de acid acetic diluție e 3-5%
  - Aplicații de Lugol
  - Examen citologic, cu evidențierea de koilocite sau celule diskeratozice.
  - Colposcopia
  - Examen histopatologic
  - Metode de hibridare moleculară
– Examen histopatologic şi ME - acantoză masivă, hiperkeratoză/ parakeratoză, papilomatoză, koilocite:
  - IFD - testul nu este sensibil sau specific
  - Teste serologice
  - Hibridizare ADN
  - PCR - cea mai bună metodă
  - Analiza restricției endonucleazei

TRATAMENT

– Bilanț amănunțit al dimensiunii leziunilor, examen colposcopic, examen regiune perianală şi anală, consult partener sexual, tratament complet al tuturor leziunilor.
– Veruci ano-genitale: întreruperea lanțului contaminării, evitarea autodiseminării, atenție la asocierea posibilă cu HPV oncogene. Se realizează:

1. Bilanțul de extensie (ginecologic, anuscopie, ORL).
2. Bilanțul bolilor asociate (Chlamydia, Gonococ, Mycoplasma, Sifilis, HIV).
3. Bilanțul partenerului.

Posibilități terapeutice:

• Aplicații locale de podofilină/podofilotoxină
• Crioterapia
• Aplicații de TCA(acid tricloroacetic soluție de 80-85%)
• Electrocauterizarea

- 5-Fluorouracil
- Laser CO_2
- Interferon topic/intralezional/general
- Tratament imunomodulator [34]

Condiloamele acuminate în sarcină - Podofilina şi imiqiumodul nu trebuie utilizate în timpul sarcinii. Pe parcursul acesteia, vegetațiile veneriene pot prolifera şi deveni friabile. Deşi îndepărtarea condiloamelor poate fi luată în considerare, rezoluția acestora este incompletă şi dificilă până la finalizarea sarcinii.

Bibliografie

1. Fitzpatrick's Dermatology, 9th edition, 2019, Sewon Kang et all.
2. STI- Treatment Pocket European Guidelines, 2019.
3. Fife KH, Corey L. Herpes simplex virus. In: Holmes KK, ed.Sexually Transmitted Diseases,2nd edn, Chap 77. New York:McGraw-Hill, 1990:941±52.
4. British HIV Association. British HIV Association guidelines for the management of HIVinfection in pregnant women 2012 (2014 interim review). London: BHIVA; 2014.
5. Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic reactivation of Herpes simplex virus în women afterthe ®rst episode of genital herpes.Ann Intern .Med1992;116:433±
6. Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD.Acyclovir suppression to prevent cesarean delivery after®rst-episode genital herpes.Obsetet Gynecol 1996; 87:69±73.
7. Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DA, YeagerAE, Arvin A. Low risk of herpes simplex virus infections inneonates exposed to the virus at the time of vaginal deliveryto mothers with recurrent genital herpes.N Engl J Med 1987;316:240±4.
8. Howles J K. Synopsis of clinical syphilis. St. Louis, Mo: The C. V. Mosby Co.; 1943.
9. Egglestone SI, Turner AJL. Serological diagnosis of syphilis.Commun Dis Public Health2000;3:158±62.
10. Chapel T A. The variability of syphilitic chancres. Sex Transm Dis. 1978;5:68–70.
11. Sparling P F. Diagnosis and treatment of syphilis. N Engl J Med. 1971;284:642–653.
12. Chapel T A. The signs and symptoms of secondary syphilis. Sex Transm Dis. 1980;7:161–164.
13. Sparling PF, Swartz M, Musher D, Healy B. Clinical manifestations of syphilis. Sexually transmitted diseases. Vol 4; 2008:661-684.
14. Fiumara NJ. Reinfection primary, secondary, and latent syphilis: the serologic response after treatment. Sexually transmitted diseases. 1980;7(3):111-115.

15. Chawla V, Gupta K, Raghu M B. Congenital syphilis: a clinical profile. J Trop Pediatr. 1985;31:204–208.
16. US Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection in pregnancy: reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2009;150:705–9.
17. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999;93:5–8.
18. See S, Scott EK, Levin MW. Penicillin-induced Jarisch-Herxheimer reaction. Ann Pharmacother. 2005;39:2128–2130.
19. Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, et al. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. Obstet Gynecol 1990;75(3 Pt 1):375–80.
20. Bence M, Ledger WJ. Syphilis in pregnancy.Sex Transm Inf2000;76;73±9
21. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care, 6th ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2007.
22. Wendel GD, Jr., Sheffield JS, Hollier LM, et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clin Infect Dis 2002;35(Suppl 2):S200–9.
23. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999;93:5–8.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59(No. RR-12):49-55.
25. World Health Organization (WHO), Department of Reproductive Health and Research. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Geneva: WHO; 2012. p. 1- 36.
26. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016;62:e1-50.
27. Obiero J, Mwethera PG, Wiysonge CS. Topical microbicides for prevention of sexually transmitted infections. Cochrane Database Syst Rev 2012;6:CD007961.
28. Forna F, Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. Cochrane Database Syst Rev 2003;2:CD000218.
29. Anjaeyulu R, Gupte SA, Desai DB. Single-dose treatment of trichomonal vaginitis: a comparison of tinidazole and metronidazole. J Int Med Res 1977;5:438–41.
30. Oakeshott P, Hay P, Taylor-Robinson Det al. Prevalence of Mycoplasma genitaliumin early pregnancy and relationship between its presence and pregnancy outcome. BJOG 2004;111: 1464–1467.
31. Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis,and management.Sex Transm Infect2003; 79: 68–71.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz Ret al.Going from evidence to recom-mendations. BMJ2008;336: 1049–1051.
33. Einarson A, Costei A, KalraS, Rouleau M, Koren G. The use of topical 5% imiquimod during pregnancy: a case series. Reprod Toxicol. 2006;21(1):1-2.

Capitolul 4

DIAGNOSTICUL ȘI EVALUAREA GRAVIDELOR CU TRAVALIU PREMATUR CU/FĂRĂ MEMBRANE RUPTE (LUNGIME COL, TESTAREA FIBRONECTINEI FETALE)

Dr. Ludmila Călăraș

Naşterea prematură este definită de către Organizația Mondială a Sănătății ca naşterea, care are loc înainte de 37 săptămâni de amenoree (sau în maxim 259 zile de la prima zi a ultimei menstruații. [1] Potrivit OMS, în fiecare an pe glob se nasc circa 15 mln de copii prematuri (înainte de 37 săpt). Aceasta înseamnă 1 din 10. Peste 1 milion dintre aceștia mor anual la nivel global. În diferite țări rată de prematuritate diferă între 5-18% [1], în România rata fiind de 10-12%.

Naşterea prematură este una din cele mai importante probleme ale obstetricii moderne prin impactul său major asupra morbidității şi mortalității perinatale, complicațiile prematurității fiind principala cauză de deces neonatal şi a doua cauză de mortalitate la copii sub 5 ani la nivel mondial. [1] Nou-născuții prematuri sunt vulnerabili la complicațiile neonatale, incluzând sindromul de detresă respiratorie, hemoragiile intraventriculare, enterocolita necrozantă, retinopatiile de prematuritate [2,3] ș.a. Pe termen lung prematuritatea poate include patologii grave precum deficitul neuro-motor, parapareza spastică, retinopatia [3] ș.a. Prematuritatea are consecințe atât medicale pe termen scurt şi lung, cât şi sociale şi economice majore.

Conform vârstei gestaționale, naşterea prematură se împarte în:

- Prematuritate extremă (sub 28 săptămâni de amenoree)
- Prematuritate mare (între 28-32 s.a.)
- Prematuritate moderată (între 32-37 ș.a.).

Vârsta gestațională între 34 şi 37 săptămâni de amenoree mai este definită ca prematuritate târzie.

Cu cât gradul de prematuritate este mai avansat, cu atât mai mare este mortalitatea și morbiditatea printre nou-născuți.

Conform criteriilor clinice naşterea prematură poate fi [4]:

- indicată medical (iatrogenă) (25%; 18,7-35,2%);
- din cauza ruperii premature a membranelor (25%; 7,1-51,2%) [5]
- datorită travaliului prematur spontan (50%; 23,2-64,1%) [4].

Majoritatea sarcinilor multiple (10% din toate naşterile premature) se finalizează înainte de termen, (50% dintre ele din motive medicale).

Variabilitatea între categorii se explică prin populaţia studiată, grupul etnic, nivelul social şi măsurile preventive îndreptate spre reducerea ratei de naşteri premature precum şi proporţia de indicaţii medicale.

Factorii de risc, care contribuie la declanşarea naşterii premature

Factori materni:

1. Vârstele extreme ale mamei [6]
- sub18 ani
- peste 35 ani
2. Apartenenţa etnică:
- riscul de naştere prematură este cu 60% mai mare la rasa africană faţă de cea caucaziană; [6]
- pentru cei proveniţi din Asia de Sud riscul este cu 40% mai mare decât pentru rasa caucaziană. [6]
3. Fumatul.
4. Stresul psihologic ridicat.
5. Lipsa asistenţei medicale în sarcină – sarcini neurmărite şi ne-investigate.
6. Condiţii socio-economice precare.
7. IMC foarte mic sau mare.
8. Folosirea cocainei şi a altor droguri.

Dintre factorii medicali ar fi de menţionat:

1. Naşteri premature în antecedente (cu 15% creşte recurenţa după o naştere prematură şi cu circa 30% după 2 naşteri premature în antecedente.
2. Col scurtat.
3. Prezenţa fibronectinei fetale în secreţia vaginală.

4. Infecțiile tractului genital.
5. Vaginoza bacteriană. PH-ul alcalin din vaginoza bacteriană a fost implicat ca factor predispozant în naşterea prematură. Riscul de naştere prematură a crescut de 3 ori când Ph-ul vaginal a fost peste 5. [7]
6. Infecțiile tractului urinar.
7. Paradontoza - rezervor de infecție multibacteriană şi sursă de citokine proinflamatorii. [6,4]
8. Sângerări vaginale în timpul sarcinii.
9. Sarcina obținută prin procedee de reproducere asistată
10. Ruperea prematură de membrane.
11. Proceduri medicale pe cervix (ERAD,conizație,curetaje uterine repetate, histeroscopie operatorie).
12. Incompetența cervico-istmică.
13. Malformaâii ale aparatului genital.
14. Existența unui fibrom uterin.
15. Polihidramnios şi oligoamnios.
16. Sarcina multiplă (60% din sarcinile gemelare se nasc înainte de termen).
17. Patologia medicală cronică maternă (HTA,DZ ş.a.).
18. Infecții cu transmisie sexuală (clamidia, gonoreea).
19. Patologia medicală maternă acută (preeclampsia, hemoragii antepartum).
20. Intervalul scurt între două sarcini.
21. Patologia fetală poate, de asemenea explica o naştere prematură (malformații fetale, anasarca feto-placentara, macrosomia din diabetul zaharat ş.a). [6]

Odată depistați factorii de risc, se vor urmări gravidele şi se vor lua măsurile necesare pentru evitarea declanşării travaliului prematur, se va evalua periodic colul uterin şi se vor indica măsurile terapeutice adecvate.

Identificarea acestor factori de risc preconcepțional sau la o vârstă gestațională mică este o componenta esențială a obstetricii clinice, care

permite inițierea cât mai precoce a măsurilor, îndreptate spre reducerea ratei de naşteri premature.

Toți aceşti factori de risc prezentați mai sus, demonstrați sau postulați, au impact diferit în declanşarea travaliului prematur. Diferențierea gradului de severitate a factorilor de risc este importantă în alegerea strategiei optime de prevenție a naşterii premature. Printre factorii cu valoare predictivă mare se numără colul scurt şi nasterile premature în antecedente. Depistarea preconcepțională a posibililor factori de risc şi includerea pacientelor în grupul de risc pentru naştere înainte de termen permite aplicarea diferitor strategii disponibile în prevenția primară (adică, folosirea contracepției şi alegerea unui interval optim pentru o sarcină) [6].

Printre factorii menționați mai sus, există o serie de factori modificabili, care țin de modul de viață al gravidei şi asupra cărora am putea interveni preconcepțional explicându-i pacientei riscurile, la care se expune ea şi fătul. [9] De exemplu, sistarea fumatului reduce riscul de naştere prematură cu 18% (RR 0.82, 95% CI 0.70-0.96) [6]. IMC mare este indicat ca factor de risc atât în naşterea prematură, cât şi în retardul de creştere intrauterină, greutatea mică la naştere [10,8]. Îmbunătățirea stilului de viață prin adoptarea unei diete echilibrate, managementul stresului, mişcarea fizică moderată, renunțarea la vicii precum alcoolul şi drogurile ar putea îmbunătăți prognosticul unei sarcini. Prevenția secundară include măsurile medicale îndreptate spre sistarea simptomelor de naştere prematură, (adică: tocoliza, cerclajul cervical, pesarul şi administrarea preparatelor de progesteron) [6].

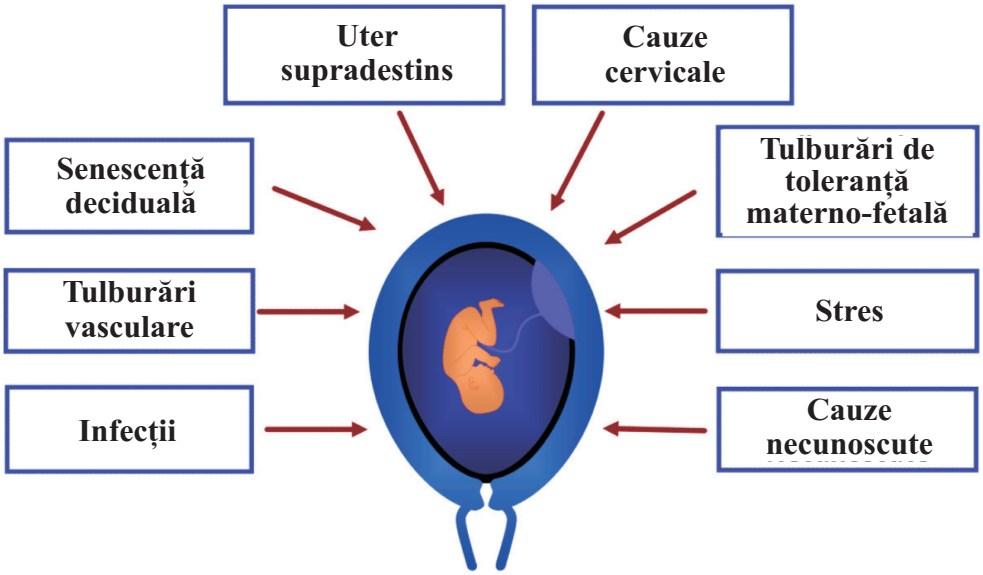
Cu toate acestea, naşterea prematură poate avea loc şi la gravide fără niciun factor de risc identificabil.

În declanşarea travaliului prematur sunt implicate următoarele mecanisme: [11]

1. Infecțiile şi inflamațiile intrauterine.
2. Ischemia uterină.
3. Senescența deciduală.
4. Supradistensia cavității uterine.
5. Recunoaşterea alogenică anormală.
6. Patologiile cervicale.

7. Dereglările endocrine.
8. Stresul.

Mecanisme presupus a fi implicate în naşterile spontane înainte de termen. Factorii genetici şi de mediu pot contribui la fiecare dintre mecanisme. (Romero and al.) [12].



Diagnosticul travaliului prematur

Diagnosticul de travaliu prematur se stabileşte la o gravidă cu vârstă gestaţională sub 37 săptămâni de amenoree în prezenţa următoarelor simptome:

- contracţii uterine regulate cu o durată de 30 secunde sau mai mult, care apar la 10 minute (sau de 6 ori în 60 minute) şi care pot fi însoţite de:
  - ruperea spontană a membranelor,
  - dilataţia colului uterin peste 3 cm,
  - scurtarea colului peste 80%
  - eliminări vaginale (sângerare, lichid, mucus)
  - modificări ale colului, apărute în perioada de supraveghere. [13,3) (se recomandă un interval de 2 ore). [6]

Se mai pot consemna dureri lombare, senzație de presiune în regiunea pelvină, crampe ale abdomenului inferior [6]. Este important de făcut diagnosticul diferențial între travaliul prematur și fals travaliu, cel din urmă caracterizându-se prin contracții neregulate, dureroase sau nu, dar care nu produc modificări la nivelul colului uterin, cu alte cuvinte sunt ineficiente.

În cadrul examinării clinice a pacientei este indicat să se realizeze:

1. Examenul palpator extern al uterului pentru determinarea tonusului uterin,existența contracțiilor, ritmul și durata lor, mărimea fătului și prezentația.
2. Examinarea colului și a vaginului cu speculul sau valve sterile pentru a stabili sau a exclude ruperea spontană a membranelor, pentru a vizualiza colul uterin, fluidele din vagin precum și pentru o eventuală recoltare a culturilor din col și din vagin.
3. Examenul bimanual ne furnizează informații despre poziția, orientarea, consistența, dilatația colului uterin în cazul, în care nu este contraindicat (placenta praevia sau membrane rupte).
4. Ecografia transabdominală pentru eventuale măsurători fetale, stabilirea vârstei gestaționale, a viabilității fătului, estimarea ecografică a cantității de lichid amniotic, localizarea placentei ș.a.
5. Ecografia transvaginală este de preferat față de cea abdominală pentru măsurarea lungimii colului și eventuală apreciere a stării orificiului intern.
6. Aprecierea stării fetale: BCF și tocometrie.
7. Teste pentru determinarea fibronectinei fetale (dacă e cazul).

Identificarea gravidelor cu simptome de naștere prematură, care să prezinte un risc ridicat de naștere spontană și care să beneficieze de tratament, oferă oportunitatea de a întreprinde intervenții adecvate pentru a minimaliza impactul potențial negativ al actului nașterii asupra prematurului. În același timp, identificarea exactă a gravidelor,care prezintă simptome de naștere prematură,dar care au un risc scăzut pentru acesta, poate contribui la reducerea supraîncărcării și a utilizării ineficiente a resurselor medicale.

Nu trebuie să uităm, că mai puțin de 10% din gravidele, cărora li s-a stabilit un diagnostic de naștere prematură au născut în termen de 7 zile

[19]. 70% dintre gavidele, cărora li s-a stabilit un asemenea diagnostic pe criterii clinice au născut la termen.

Lungimea cervicală

Există patru metode esențiale, care pot fi folosite pentru evaluarea colului uterin:

- examenul clinic bimanual;
- ecografia transabdominală;
- ecografia transperineală;
- examenul ecografic transvaginal.

Examenul clinic este mai complex şi ne permite evaluarea poziției cervixului, a consistenței, dilatației şi a lungimii lui. Cu toate acestea, este un examen subiectiv şi cu posibilități limitate în aprecierea cu acuratețe a lungimii colului şi a orificiului cervical intern [5].

Măsurarea ecografică a lungimii cervicale a fost inițiată pentru a identifica gravidele cu risc crescut pentru naştere prematură.

Prin ecografie transabdominală se poate evalua lungimea colului uterin, dar această metodă este limitată de obezitatea maternă, poziția cervicală şi posibila umbrire a colului de către diverse părți fetale. [15]

Tabel 1. Lungimea cervicală şi riscul de naştere prematură (6)

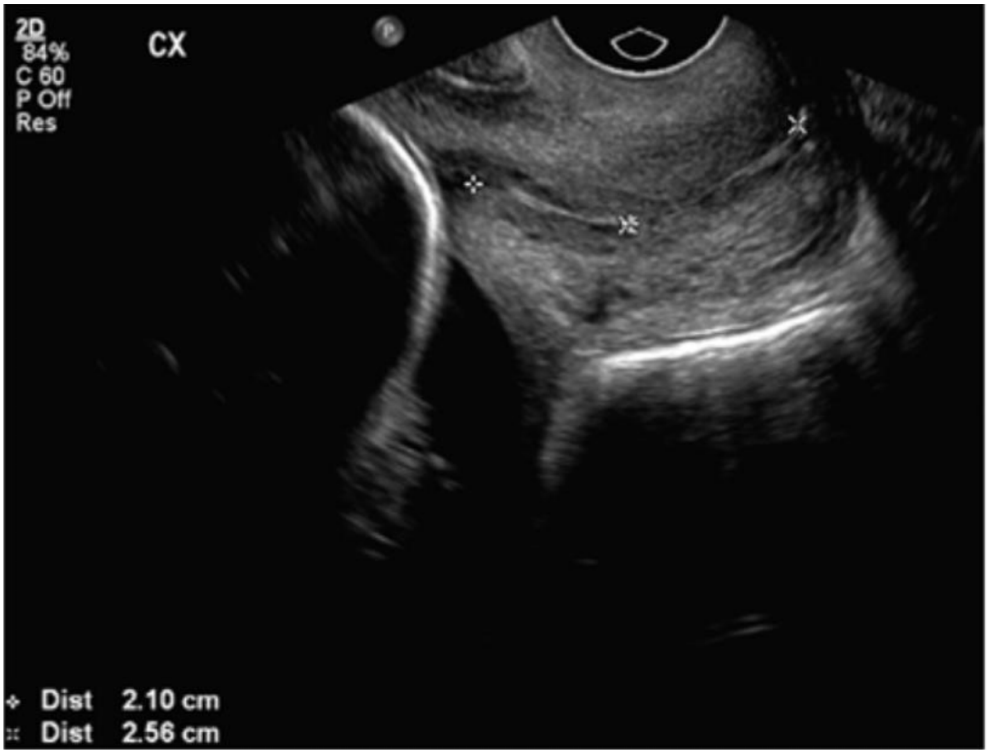
Cervical length (mm)	Likelihood ratio for birth at:			
	<28 weeks	28–30 weeks	31–33 weeks	34–36 weeks
<2	745.29	74.29	44.22	99.36
5	119.19	36.81	24.26	18.10
7	62.08	27.80	19.08	11.15
10	26.79	18.24	13.31	6.53
12	16.29	13.77	10.47	4.93
15	8.26	9.04	7.30	3.47
18	4.45	5.93	5.09	2.60
20	3.03	4.48	4.01	2.20
22	2.10	3.38	3.15	1.89
25	1.25	2.22	2.20	1.53

Sursa: Celik E, To M, Gajeska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric histoty predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to povide individualized risc ssessment. Ultrasound Obstet Gynecol.2008; 31(5):549-54.17.

Lungimea cervicală, măsurată prin ecografie transvaginală la vârsta gestațională de 22-30 săptămâni de amenoree este cel mai exact factor de predicție al nașterii premature spontane înainte de 37 săptămâni [16]. Riscul de naștere prematură este invers proporțional cu lungimea colului uterin măsurată ecografic.

Ecografia transvaginală este considerată standardul de aur pentru măsurarea lungimii colului [5] uterin fiind cea mai exactă, reproductibilă și nefiind îngreunată de obezitatea maternă sau poziția cervicală. Condițiile necesare pentru efectuarea unui examen calitativ sunt: [5,18,14]

1. Examenul să fie efectuat cu vezica urinară goală. Conform unor studii diferența între măsurătorile efectuate cu vezica goală și plină este, în medie, de 4 mm. În plus, o vezică plină poate camufla dehiscența orificiului cervical intern, prin compresia exercitată asupra colului;
2. Măsurarea colului se exercită în axul său longitudinal. Pentru a realiza această secțiune transductorul vaginal se poziționează astfel încât să se vizualizeze în incidența sagitală orificiul extern, canalul cervical și orificiul intern.
3. După ce recunoaștem toate aceste repere datorită unei presiuni asupra colului, e necesar să retragem ușor sonda pentru a nu exercita o presiune prea mare pe col, presiune, care ne-ar furniza date eronate prin alungirea lui artificială.
4. Mărim imaginea pentru a umple cel puțin jumătate din ecran, (50-75%) [18,14], apoi plasăm caliperele la nivelul orificiilor intern și extern pentru a obține lungimea canalului cervical. Dacă ostiumul cervical este curbat, se poate utiliza suma a două linii drepte separate. E nevoie de cel puțin trei măsurători ale cervixului și o luăm în considerare pe cea mai mică [15].
5. Colul nu este o structura statică și lungimea variază, de exemplu, în timpul unei contracții uterine sau când pacienta își schimbă poziția. De aceea, trebuie să ne acordăm timp suficient pentru această măsurătoare. (Kagan recomandă o durată de 3-5 minute).[18,14]
6. Examinarea este recomandat să se efectueze de personal medical antrenat.



Ecografie transvaginală care prezintă măsurarea lungimii colului uterin cu un canal cervical curbat

Sursa: Moeun Son, MD, MSCI and E. Miller, MD, MPH. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. Semin.Perinatol.2017 Dec;41(8) 445-484.

Lungimea cervicală rămâne relativ constantă de-a lungul trimestrului doi de sarcină. Scurtarea colului în această perioadă este nesemnificativă clinic (sub 0,5 mm pe săptămână). După diferiți autori lungimea colului uterin este în medie între 34-38 mm între 23 și 28 săptămâni de amenoree [16,17]. Tocmai de aceea, se recomandă, ca măsurarea lungimii colului uterin să se efectueze de rutină în cadrul ecografiei de trimestrul doi. [14]

Măsurarea ecografică transvaginală a lungimii colului în această perioadă este esențială în aprecierea riscului de naștere prematură printre gravidele asimptomatice atât cele cu istoric de nașteri premature în antecedente, cât și la cele fără istoric de nașteri premature [5,18].

Testul are o valoare predictivă negativă mare pentru pacientele cu o lungime a colului uterin mai mare de 30 mm [19]. Totodată, poate fi stabilit

grupul de risc pentru o naştere prematură la gravidele cu o lungime a colului uterin de sub 25 mm şi o vârstă gestaţională sub 24 săptămâni de amenoree [19]. O lungime cervicală sub 25 mm se întâlneşte la 10% din populaţie la 20-24 săptămâni de sarcină şi acest grup conţine 40% din cazurile de naştere prematură sub 34 săptămâni [14]. Constatarea unui col scurtat, indiferent de istoricul sarcinilor prealabile şi a prezenţei sau absenţei altor factori de risc clinic, a fost asociată în mod constant cu un risc crescut de naştere prematură.

Pentru gravidele, care se prezintă cu simptome de travaliu prematur măsurătoarea ne ajută să facem distincţia între travaliu adevărat şi fals [5,14].

Adiţional, există şi dovezi precum că măsurarea lungimii cervicale în intervalul 11+0 – 13+6 săptămâni de amenoree ar putea fi utilă în stabilirea riscului de naştere prematură [18].

O importanţă semnificativă o are testul în evaluarea riscului de naştere premature la gravidele cu antecedente de naştere prematură. Asocierea unui col scurtat ecografic cu un istoric de naştere prematură în antecedente prezintă grupul de gravide cu cel mai mare risc pentru o altă naştere înainte de termen. [15]

Femeile cu gestaţii multiple au mai mare riscul de a avea un col scurtat şi sunt expuse unui risc crescut de naştere prematură comparativ cu sarcinile cu făt unic. Într-un studiu observaţional multicentric mare, [15] aproximativ 18% din sarcinile gemelare au prezentat un col scurtat sub 25 mm la 22-24 săptămâni de sarcină comparativ cu 9% în sarcinile monofetale. Mai mult,riscul de naştere prematură în sarcinile gemelare cu un col scurtat sub 25 mm a fost de 8 ori mai mare, comparativ cu sarcinile monofetale.

De asemenea, evaluăm riscurile unui travaliu prematur la gravidele cu alţi factori de risc pentru naşterea prematură ca, de exemplu, cele cu proceduri excizionale pe col în antecedente, anomalii uterine ş.a.

Fibronectina fetală

Fibronectina fetală este o glicoproteină matriceală extracelulară produsă de amniocite şi citotrofoblast şi care este implicată în implantarea şi menţinerea aderenţei corionului fetal la decidua maternă. Afectarea mecanică sau inflamatorie a membranelor eliberează fibronectina în lichidul cervico-

vaginal [3]. În general, FNF este detectabilă de la debutul sarcinii până la începutul celui de al doilea trimestru apoi scade la un nivel nedetectabil într-o sarcină, care prezintă un risc scăzut pentru naşterea prematură. Adică, între 18 şi 34-36 săptămâni de amenoree fibronectina fetală este nedetectabilă în secreţiile cervico-vaginale în sarcinile fără risc pentru naştere prematură. Prezenţa FNF în fluidul cervico-vaginal în timpul sau după trimestrul doi poate indica o perturbare a interfeţei corio-deciduale a membranelor amniotice şi este asociat cu un risc crescut de naştere prematură. Detectarea fibronectinei fetale în secreţiile cervico-vaginale în intervalul cuprins între 22 săptămâni, 0 zile şi 34 săptămâni, 6 zile este asociată unui risc crescut de naştere prematură la gravidele simptomatice şi între 22 săptămâni, 0 zile şi 30 de săptămâni, 6 zile de sarcină la gravidele asimptomatice. La 22-24 săptămâni de amenoree testul este pozitiv la aproximativ 5% din gravide şi acestea reprezintă 25% din naşterile premature înainte de 34 săptămâni de amenoree [14].

Testul se efectuează înaintea tuşeului vaginal sau a manipulării cervixului şi nu se recoltează proba în cazul în care pacienta a avut un contact sexual cu minim 48 de ore înainte. Nu se testează nici pacientele cu o dilataţie cervicală mai mare de 3 cm, cerclaj al colului uterin [6], sângerare vaginală, prezenţa de săpun, gel lubrifiant sau dezinfectant în vagin. În toate aceste cazuri se pot obţine rezultate fals positive.

Rezultatul negativ indică un risc mic de naştere în următoarele 7-14 zile. Testul are o valoare predictivă negativă foarte mare. Un rezultat negativ e asociat cu o valoare predictivă negativă de 99,5% pentru următoarele 7 zile şi 99,2% pentru următoarele 14 zile. [6] Valoarea predictivă negativă mare a fibronectinei fetale în secreţiile cervico-vaginale poate fi folosită clinic pentru a reduce la minim intervenţiile costisitoare asupra gravidelor cu risc de naştere prematură, cum ar fi internarea în spital, administrarea de tocolitice, corticosteroizi.

Combinarea celor două teste – lungimea colului uterin şi determinarea fibronectinei fetale îmbunătăţeşte predicţia naşterii premature [16,7]. Pentru nulipare importanţa evaluării riscului de naştere prematură utilizând măsurarea lungimii colului uterin şi determinarea fibronectinei

fetale este esențială, deoarece ele nu au un istoric de naşteri premature în antecedente. Deci, pentru nuliparele asimptomatice un col scurtat ne ajută să le încadrăm în grupul de risc crescut pentru naştere prematură. Pe când fibronectina fetală are o valoare predictivă negativă mai mare. Rezultatele testării combinate ne pot oferi informații valabile pentru identificarea primiparelor, care ar putea avea nevoie de intervenții medicale pentru a preveni naşterea prematură. [3]

Ruperea spontană a membranelor

Ruperea spontană a membranelor este responsabilă de 20-30% dintre naşterile premature. Diagnosticul de membrane rupte spontan se stabileşte în primul rând anamnestic, pacienta relatându-ne pierderi de lichid pe cale vaginală. Examenul clinic cu un specul sau cu valve sterile evidențiază pierdere de lichid amniotic [21]. În caz că diagnosticul clinic este incert, se pot efectua teste rapide pentru depistarea proteinelor din lichidul amniotic în secreția vaginală. Aceste teste au o sensibilitate crescută şi sunt uşor de utilizat.

Testele complementare, care permit confirmarea diagnosticului clinic de membrane rupte sunt următoarele: [20]

- Testul cu nitrazină: Amnicator.
- Testul de detecție a IGF-BP1 : ActimProm şi Amniodiag.
- Testul pentru determinarea microglobulinei alfa 1 placentare: Amnisure.

Mai poate fi folosit testul bazat pe determinarea pH-ului vaginal [21]. Acest test se bazează pe faptul, că pH-ul vaginal este, de regulă, acid (între 4,5 şi 5,5), iar pH-ul lichidului amniotic este basic (între 7 şi 7,5). Testul este foarte simplu şi constă în compararea culorii hârtiei impregnate cu fluidul vaginal cu o diagramă standard. Un contact sexual recent, sângerarea vaginală sau vaginoza bacteriană pot da rezultate fals positive.

Se pot utiliza şi metode tradiționale de determinare a membranelor rupte prematur cum ar fi testul Zeiwang, testul de cristalizare pe lamă sau al ferigii, si, eventual, proba torşonului.

O altă opțiune este măsurarea ecografică a indicelui de lichid amniotic. Oligoamniosul depistat ecografic poate sugera existența unor membrane rupte, dar nu este test de diagnostic [21].

La gravidele cu membrane rupte prematur aproximativ o treime din cazuri sunt însoțite de prezența unei infecții intrauterine [21]. Intervalul dintre ruperea membranelor și declanșarea travaliului este substanțial mai scurt la gravidele cu infecție decât la cele fără o infecție intrauterină depistată. În cazul prezentării gravidei cu membrane rupte prematur, examinarea clinică este direcționată spre confirmarea ruperii de membrane, dar nu este utilă în prognozarea nașterii pentru următoarele zile. Deci, în absența unui travaliu activ examinarea vaginală este contraindicată, deoarece scurtează perioada de latență și crește riscul de infecții. Dimpotrivă, examinarea ecografică transvaginală este indicată și e demonstrat faptul că este inofensivă. În managementul acestor gravide, predicția nașterii într-un interval de peste 7 zile poate optimiza organizarea asistenței neo-natale și îmbunătăți prognoza pentru nou-născuți. [14]

Odată confirmat diagnosticul de membrane rupte, managementul depinde de vârsta gestațională, starea fătului, prezența infecției intrauterine și a altor factori, care trebuiesc luați în considerare. [9]

Bibliografie:

1. World Health Organisation, Born too soon, The Global Action Report on Preterm Birth (2012).
2. Soo Yeun Jun, Ji Young Lee et al. Evaluation of the effectiveness of foetal fibronectin as a predictor of preterm birth in symptomatic preterm labour women. BMC Pregnancy and Childbirth (2019) https://doi.org/10.1186/s12884-019-2403-7.
3. Michael Ruma,MD,MPH; and al. Current Perspectives on the Use of Fetal Fibronectin Testing in preterm Labor Diagnosis and Management. Am J Manag Care, 2017;23;S356-S362.
4. Jean-Marie Moutquin Classification and heterogeneity of preterm birth BJOG April 2003 vol 110 (Suppl 20) pp 30-33.
5. Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singlton Pregnancies No.257, may 2011 SOGC Clinical Practice Guideline.
6. Queensland Clinical Guideline: Preterm labour and birth. December 2014.
7. Lockwood, Risc factors for preterm birth and approaches to its diagnosis. J.Perinat.Med.2015; 43(5):499-501.

8. D. Cabrol, F.Goffnet Protocoles cliniques en obstetrique.4 edition Retiraje fevrier 2015 .Practice Bulletin nr.171 oct 2016 Management of Preterm Labor. The American College of OG.
9. Kristen Rundell MD, and Bethany Panchal, MD, Preterm labor: Prevention and Management. American Family Physician. 2017;95(6):366-372.
10. Zeynep Kaplan and A.Seval Ozgu-Erdinc. Prediction of Preterm Birth:Maternal Characteristics, Ultrasound Markers and Biomarkers: An Updated Overview. Hindawi.
11. F. Gotsch and al. The preterm parturition Practicesyndrom and its implications for understanding the biology, risc assessment, diagnosis, treatment andprevention of preterm birth. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Mai,2009; 22(S2) 5-13.
12. Roberto Romero and al. Preterm Labor: One Syndrome, Many Causes NIH Public acces author manuscript. Sciens 2014 August 15; 345 (6198): 760-765.
13. Sayres WG Preterm labor. Am. Fam. Physician.2010; 81(4): 477-484.
14. Kagan KO, Nicolaides KH. Preterm birth: the value of sonografic measurement of cervical length. BJOG 2006;113(Suppl):52-56.
15. Moeun Son, MD, MSCI and E. Miller,MD, MPH. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. Semin. Perinatol. 2017 December;41(8): 445-451.
16. M. Sean Espln,MD, Michal A.Elovitz,MD, Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. JAMA. 2017 mARCH 14;317(10):1047-1056.
17. Celik E , Nicolaides and al. ON BEHALF OF THE FETAL MEDECINE FOUNDATION Second Trimester Screening Group. Cervical lenth and Obstetric history predict spontaneous preterm birth: develoement and validation of a model to provide individualized risk assessment. Ultrasound OG 2008;31: 549-554.
18. K.O.KAGAN and J. SONEK. How to measure cervical length. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015;45: 358-362.
19. John P. Newnham,MD and al.Reducing preterm birth by a statewide multifaceted program: an implementation study. ajog.org may 2017.
20. Journal of Pregnancy. Volume 2018, Article ID 8367571.
21. Practice bulletin no.172. Premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2016; 128(4): e165-e177.

Capitolul 5

REDUCEREA RISCULUI DE NAȘTERE PREMATURĂ

Dr. Mihai Cristian Dumitrașcu

Naşterea prematură se referă la o naştere care are loc înainte de 37 de săptămâni de gestație. Poate sau nu fi precedată de travaliu prematur. Șaptezeci până la optzeci la sută din naşterile premature sunt spontane datorită travaliului prematur (40-50%) sau ruperii premature a membranelor (20-30%); rar insuficiența de col uterin duce la naşterea prematură spontană. Restul de 20-30% dintre acestea sunt iatrogene datorită problemelor materne sau fetale care pun în pericol starea de sănătate a mamei sau fătului (ex. preeclampsie, placenta previa, abruptio placentae, restricție de creştere fetală, gestație multiplă).

Rata de naştere prematură este relativ frecventă, având o incidență de 5-18% din totalul naşterilor la nivel mondial. Există mai mulți factori de risc pentru naşterea prematură şi de declanşarea travaliului. Declanşarea naşterii premature are loc atunci când apare un dezechilibru între factorii uterini locali ce stimulează contractilitatea uterină şi factorii supresivi care inhibă această contractilitate. Cei patru factori majori care determină travaliul prematur sunt infecția intrauterină, hemoragia deciduală, supradistensia uterină şi stresul matern sau fetal [1]. Insuficiența vasculară utero-placentară, răspunsul inflamator exagerat, factorii hormonali, insuficiența cervicală şi predispoziția genetică joacă un rol important.

Naşterea prematură este definită de OMS [2] ca orice naştere ce are loc înainte de 37 săptămâni de gestație încheiate sau mai puțin de 259 de zile de la prima zi a ultimei menstruații a unei femei (OMS, 1977). Clasificarea naşterilor premature pe baza vârstei gestaționale cuprinde trei grupe:

1. Prematuritate extremă (< 28 săptămâni).
2. Prematuritate mare (28 – < 32 săptămâni).
3. Prematuritate moderată (32 – < 37 săptămâni de gestație încheiate).

Prematuritatea moderată poate fi subîmpărțită în continuare definind ca perioada de 34 – <37 de săptămâni complete ca prematuritate mică sau târzie.

Deşi naşterea prematură este definită ca naştere înainte de 37+ săptămâni de gestație, majoritatea complicațiilor legate de prematuritate se întâlnesc la cazurile cu mai puțin de 33 săptămâni de gestație. Mortalitatea crește de la aproximativ 2% la sugari născuți la 32 de săptămâni de gestație, la mai mult de 75% pentru cei născuți la 23 de săptămâni de gestație, foarte puțini copii supraviețuind la 22 de săptămâni de gestație [3].

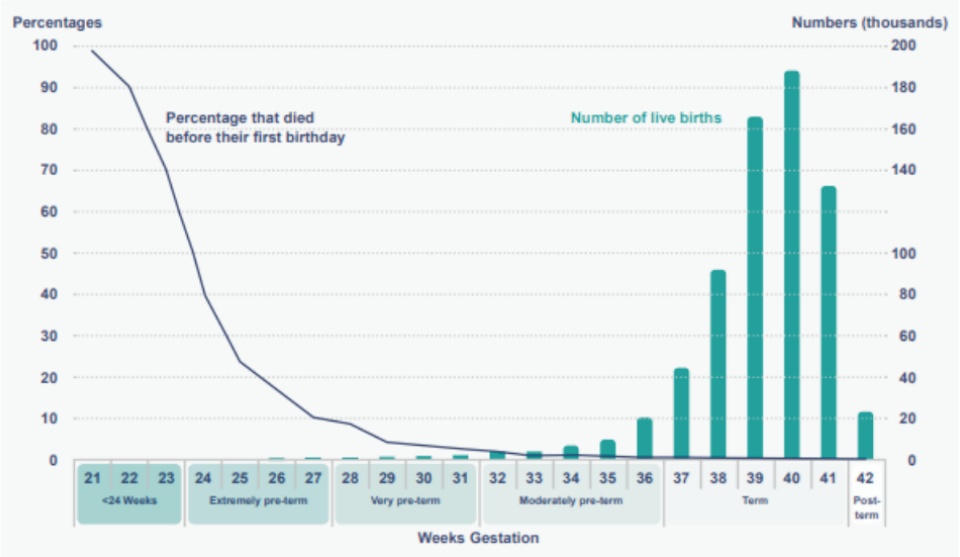


Figura 1. Procentul deceselor neonatale și numărul de nașteri de feți vii în funcție de numărul de săptămâni de gestație în 2013 (Office of National Statistics. Gestation–specific Infant Mortality în 2013. 2015.)

REDUCEREA RISCULUI DE NAŞTERE PREMATURĂ (PROGESTERON, CERCLAJ CERVICAL, PESAR)

Dr. Mihai Cristian Dumitrașcu

Lipsa recunoaşterii antenatale a problemelor de creştere a fătului în timpul sarcinii este principala cauză a rezultatelor negative cum ar fi moarte fetală în utero, moartea neonatală, prematuritatea, morbiditatea perinatală şi paralizia cerebrală. Identificarea acestor copii în timpul sarcinii este vitală, cei cu restricție de creştere recunoscută au rate semnificativ mai mici de deces intrauterin deoarece este mai probabil ca aceştia să beneficieze de management adecvat [3]. Factorii de risc pentru naşterea prematură se suprapun cu unii dintre factorii de risc pentru restricția de creştere intrauterină şi moarte fetală în utero. Femeile care fumează, femeile cu risc de preeclampsie, diabet gestațional şi femeile cu alte comorbidități sunt mai susceptibile de a avea naşteri înainte de termen.

Una din cauzele de declanşare prematură a travaliului şi naştere prematură este reprezentată de disfuncția colului uterin care nu îşi menține o lungime şi consistență adecvate perioadei de sarcină. Pentru a reduce riscul crescut de naştere prematură au fost evaluate mai multe proceduri: terapia cu progesteron, cerclajul cervical şi utilizarea pesarelor. Eficacitatea cerclajului colului uterin a fost dovedită, progesteronul este recomandat în anumite situații de către NICE, iar privind utilizarea pesarelor sunt studii randomizate care sugerează faptul că utilizarea pesarelor Arabin are rezultate favorabile. Studiile ReCAP şi SUPPORT şi-au propus evidențierea beneficiilor celor trei metode şi căror grupe de risc se indică fiecare din ele [4].

Cerclajul colului uterin

În ultimii 50 de ani, utilizarea cerclajului a fost propus în cazul femeilor cu un risc ridicat de pierdere a sarcinii (perioada 16-34 de săptămâni) şi de naştere prematură spontană datorită sarcinii multiple, a anomaliilor uterine, a antecedentelor de traumatism cervical (de ex. conizație sau intervenții care necesită dilatarea forțată a canalului cervical) şi evidențierea ecografică a

scurtării colului. Cu toate acestea, utilizarea și eficacitatea în aceste diferite grupuri sunt extrem de controversate, deoarece există contradicții în rezultatele studiilor individuale și a meta-analizelor [3]. Se încearcă găsirea unui consens în ceea ce privește utilizarea cerclajului cervical alături de examinarea lungimii cervicale. Cerclajele colului uterin trebuie evaluate de la caz la caz și necesită implicarea multidisciplinară și consilierea atentă a părinților.

Cerclajul este o procedură prin care o sutură multifilament sau monofilamentală este plasată în jurul colului uterin pentru a asigura suport mecanic pentru cervix și pentru a permite conservarea mucusului din interiorul canalului cervical, reducând ascensiunea bacteriilor colonizatoare de la nivelul vaginului și totodată reducând coborârea membranelor fetale de la polul inferior al uterului. Procedura presupune plasarea unui fir la joncțiunea cervicovaginală, uneori disecând mai întâi vezica și rectul de colul uterin pentru plasarea firului la un nivel mai înalt pentru a preveni deschiderea prematură a colului uterin. O meta-analiză[5] ce a inclus femeile care au născut anterior între 16 și 34 de săptămâni de gestație a evidențiat eficacitatea ecografiei ca metodă de supraveghere ca alternativă eficientă la plasarea electivă a unei suturi profilactice. Examinarea lungimii cervicale, împreună cu cerclajul pentru un cervix scurt (adică unde lungimea cervicală a fost mai mică de 25 mm), a fost asociată cu o incidență similară a nașterii premature înainte de 37 de săptămâni (31% comparativ cu 32%). În grupul ce a urmărit lungimea colului uterin transvaginal s-a remarcat o reducere a acesteia în 42% dintre cazuri și în cazul a 32% dintre femei s-a realizat cerclajul [3]. Se recomandă plasarea firelor de cerclaj până la sfârșitul primului trimestru în cazul în care posibil. Se poate aștepta până după screeningul de prim trimestru pentru aneuploidii, astfel încât malformațiile fetale semnificative să fie excluse. La femeile pentru care cerclajul transvaginal a fost nereușit, se poate încerca un abord transabdominal.

Femeile cu antecedente de insuficiență cervicală (una sau mai multe pierderi de sarcină din trimestrul al doilea în absența travaliului sau cerclaj prealabil din cauza dilatării colului uterin în al doilea trimestru) sau dilatare cervicală fără simptomatologie în al doilea trimestru depistată la examinare

fizică sunt candidate bune pentru cerclaj, în conformitate cu ghidurile de management clinic emise de ACOG.

Procedura are un risc scăzut de complicații, însă poate include ruptura membranelor amniotice, corioamnionita, lacerațiile cervicale și deplasarea firelor de sutură. Ruptura uterină și sepsisul matern, ambele amenințătoare pentru viață, sunt complicații rare ce au fost raportate la toate tipurile de cerclaj. Cerclajul transabdominal poartă un risc mai mare de hemoragie decât cerclajul transvaginal. Multe femei cu risc de insuficiență cervicală pot fi monitorizate în siguranță de la săptămâna a 16-a până în a 24-a de sarcină cu ecografie transvaginală frecventă, aceasta fiind o abordare care ar putea evita procedurile inutile pentru mai mult de jumătate dintre femei [6].

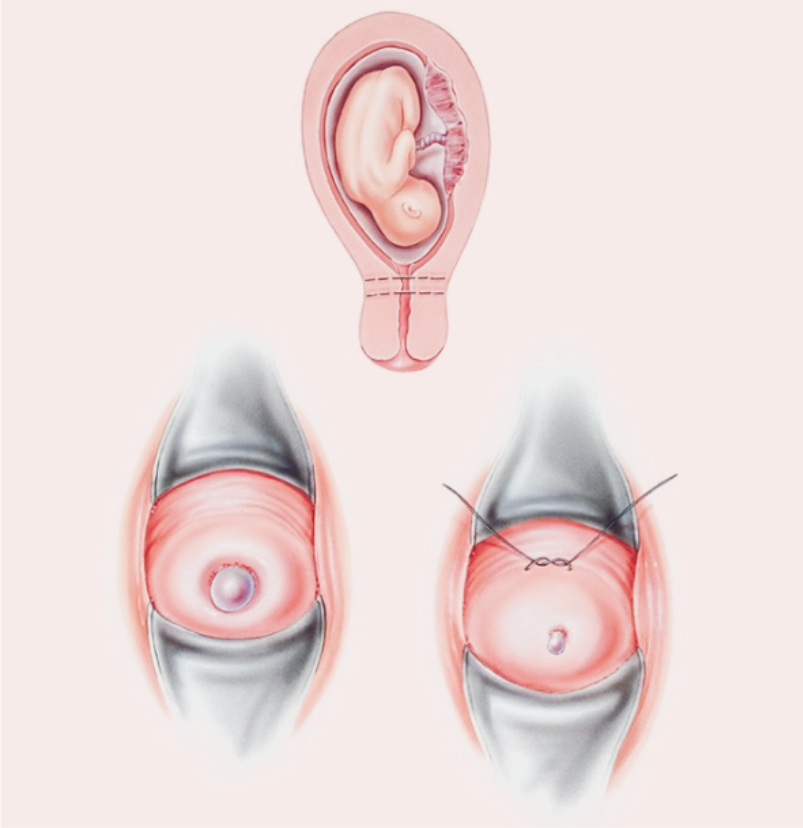


Figura 2. Montarea firului de cerclaj presupune trecerea acestuia circular, în jurul orificiului cervical, pentru a reduce deschiderea canalului cervical în momentul în care firul este strâns.

Pacientele cu col uterin scurtat în al doilea trimestru şi care nu au avut anterior cel puțin o naştere prematură nu sunt candidate optime pentru cerclaj. Pentru această categorie, ghidurile recomandă prescrierea progesteronului vaginal pentru a reduce riscul de naştere prematură.

Firul de cerclaj poate fi montat:

- Transvaginal inferior
- Transvaginal superior
- Transabdominal

Cerclajele se realizează de obicei transvaginal prin procedurile McDonald [7] sau Shiradkor [8]. Atunci când aceste două proceduri nu se pot realiza sau sunt dificil de efectuat, se efectuează cerclaj transabdominal [9]. Unele paciente manifestă leziuni cervicale severe, iar altele pot avea absența aparentă congenitală a colului uterin, ceea ce face dificil sau imposibil din punct de vedere tehnic cerclajul Shirodkar sau McDonald. Benson şi Durfee au descris o abordare abdominală, o procedură care a fost aplicată în cazul unui cervix scurt congenital sau scurtat în urma unei intervenții chirurgicale.

Indicațiile de selecție a pacientelor includ cerclaj vaginal eşuat în antecedente cu leziuni ale colului uterin ce fac imposibilă sau foarte dificilă repetarea procedurii sau paciente care prezintă col hipoplastic sau absent cu istoric de pierderi de sarcină ce corespunde descrierii clasice a insuficienței cervicale. Avantajele cerclajului abdominal constau în posibilitatea realizării acestei proceduri la pacientele fără alte opțiuni terapeutice, precum şi

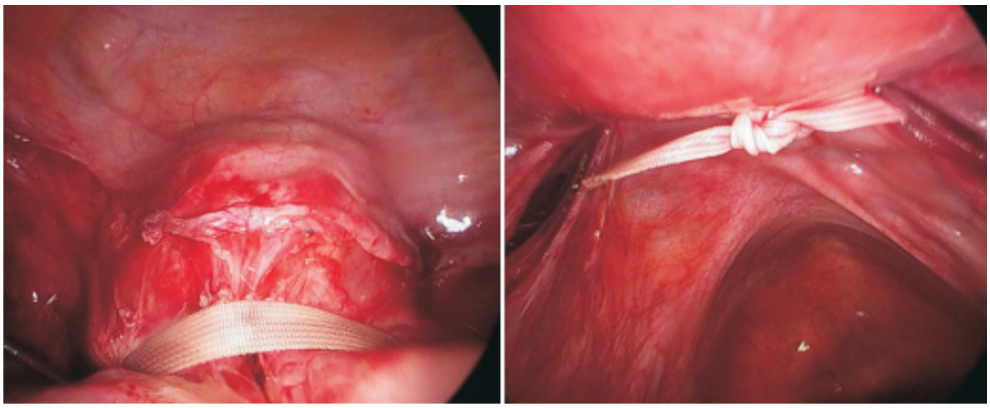


Figura 3. Imagini intraoperatorii – cerclaj abdominal realizat laparoscopic, preconcepțional [11]

plasarea firului la nivelul orificiului cervical intern. Dezavantajele sunt reprezentate de laparotomia pentru plasarea firului de cerclaj și obligativitatea terminării naşterii prin operație cezariană [10].

Terapia cu progesteron

Progesteronul (200 mg) doză zilnică s-a dovedit a reduce riscul de naştere prematură în cazurile cu lungimea cervixului mai mică de 25 mm, identificate prin screening-ul lungimii cervicale. Acesta are avantajul de a fi un tratament relativ ieftin. Ghidurile NICE privind travaliul prematur și naşterea (2015) recomandă „oferirea profilactică de progesteron pe cale vaginală femeilor fără antecedente de naştere prematură spontană sau pierdere de sarcină în lună mare, la care s-a constatat lungimea cervicală mai mică de 25 mm la ecografia transvaginală realizată între 16 și 24 săptămâni de sarcină”.

Mecanismul prin care progesteronul reduce riscul de naştere prematură rămâne incert. Se consideră că acesta acționează prin creşterea densității mucusului cervical, reducerea contractilității miometriale și atenuarea răspunsului imun pro-inflamator materno-fetal[3]. Terapia profilactică cu progesteron se poate recomanda ca alternativă la cerclajul profilactic în cazul femeilor ce prezintă un cervix mai mic de 25 mm evaluat ecografic transvaginal, cu antecedente de naştere prematură sau pierdere de sarcină cuprinse între 16 și 34 de săptămâni. În cazul în care lungimea colului este redusă la pacientele fără antecedente de naştere prematură spontană sau pierdere de sarcină în lună mare se poate recomanda de asemenea administrarea de progesteron.

Progesteronul mediază o serie de adaptări imune care susțin dezvoltarea sarcinii. Acest lucru se realizează prin inducerea unui mediu preponderent cu citokina Th2 ce se asociază cu suprimarea răspunsurilor imune pro-inflamatorii. Aceste modificări imunologice au loc sistemic și local. Balansarea acestor modificări neuroendocrine și imunologice au un rol important pe parcursul oricărei sarcini. Dezechilibrele apărute în activitatea imunologică celulară maternă sau fetală pot cauza reducerea progesteronului funcțional care determină perioada gestațională interferând astfel cu travaliul precoce [12].

Tabel 1. Recomandările NICE privind administrarea profilactică de progesteron intravaginal și cerclajul cervical profilactic [13]

Se recomandă oferirea posibilității de a alege fie progesteron vaginal profilactic, fie cerclajul colului uterin profilactic la femeile: ➢ **cu o istorie de naștere prematură spontană sau o pierdere de sarcină între 16 + 0 și 34 + 0 săptămâni de sarcină și** ➢ **la care a fost efectuată o ecografie transvaginală cu ultrasunete între 16 + 0 și 24 + 0 săptămâni de sarcină care arată o lungime cervicală mai mică de 25 mm.**
Se recomandă discutarea cu pacienta despre beneficiile și riscurile progesteronului profilactic și a cerclajului cervical cu respectarea preferinței acesteia. **Progesteronul vaginal profilactic se recomandă pentru femeile** ➢ **care nu au în antecedente o naștere prematură spontană sau o pierdere de sarcină** ➢ **care la evaluarea ecografică efectuată între 16 + 0 și 24 + 0 săptămâni de sarcină prezintă o lungime cervicală mai mică de 25 mm.**
Se recomandă considerarea cerclajului profilactic ca opțiune terapeutică pentru pacientele ➢ **cu lungimea colului mai mică de 25 mm depistată la ecografia efectuată între 16 + 0 și 24 + 0 săptămâni de sarcină** ➢ **și care au avut o ruptură prematură a membranelor (P-PROM) într-o sarcină anterioară sau un istoric de traumatism cervical.**

Există două tipuri majore de progesteron ce pot fi utilizate sintetic sau natural. Progesteronul sintetic include acetatul de medroxiprogesteron și acetatul de noretindronă. Frecvent se administrează injectabil și pot avea activitate androgenică semnificativă. Progesteron natural care se utilizează sub formă de progesteron pudră, capsule și geluri precum și uleiul de progesteronină injectabil. Acestea pot fi administrate vaginal, oral sau injectabil. Avantajul utilizării progesteronului vaginal este biodisponibilitatea

crescută datorită expunerii înainte de prima trecere prin ficat[14]. De asemenea are mai puține efecte secundare sistemice, deși se poate întâlni iritare vaginală. Deoarece progesteronul vaginal are un timp de înjumătățire de aproximativ 13 ore, acesta trebuie administrat zilnic. Se recomandă doze de 90 până la 400 mg [14]. Efectele secundare ce apar la administrarea orală de progesteron (doze 900-1600 mg) includ somnolență, oboseală și cefalee [14].

Deși progesteronul suplimentar pare a fi eficient în prevenirea nașterii premature la unele femei cu risc crescut, se consideră că suplimentarea cu progesteron previne doar o treime din nașterile premature recurente, iar beneficiile pe termen lung ale suplimentelor de progesteron nu sunt încă clare. Totuși, beneficiile clinice potențiale ale suplimentelor de progesteron sunt mari, în timp ce riscurile par mici. [14]

Pesarul

Plasarea unui pesar intravaginal la nivelul colului uterin pentru managementul scurtării colului a fost inițial propusă la sfârșitul anilor 1950 și începutul anilor 1960 [15,16]. Cel mai recent, a fost studiat pesarul Arabin ca o alternativă posibilă la cerclaj și/sau administrarea de progesteron vaginal.

Mecanismul de acțiune pentru pesar în prevenirea nașterilor premature constă în modificarea unghiului uterocervical astfel încât forța din greutatea conținutului uterin ce acționează la nivelul orificiului cervical intern este deviată [17,18]. Costul redus și ușurința relativă de introducere și de îndepărtare precum și evitarea expunerii la medicație sau intervenții chirurgicale au fost factori care au favorizat utilizarea pesarului [19,20]. Îndepărtarea acestuia este recomandată a se realiza la 37 de săptămâni sau la debutul travaliului. Deoarece pesarul Arabin este construit în așa fel încât porțiunea caudală a dispozitivului înconjoară cervixul, se consideră că acesta aduce beneficii suplimentare prin prevenirea dilatării colului uterin, menținerea dopului gelatinos și evitarea expunerii membranelor [21].

Pesarul Arabin pare să fie asociat cu scăderea ratelor de complicații majore. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt minore precum disconfortul la plasarea și îndepărtarea acestuia[20]. În mai multe studii,

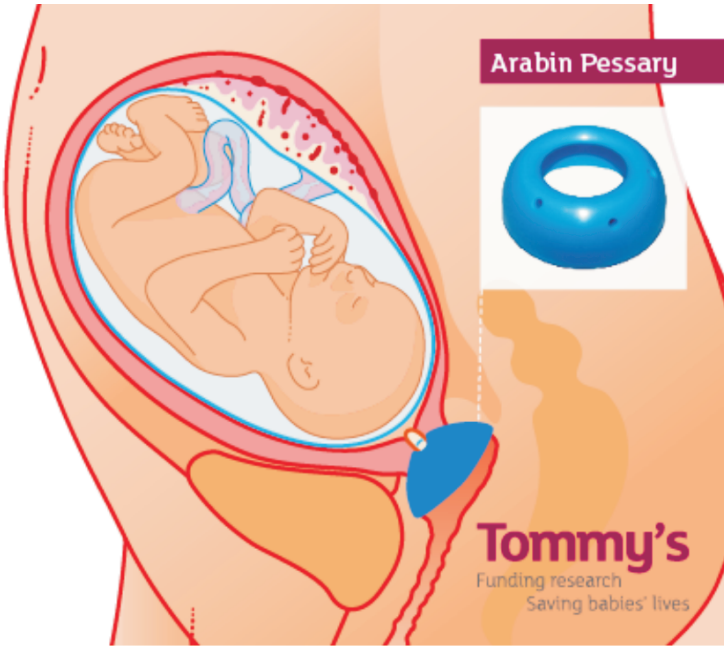


Figura 4. Pesarul Arabin și poziționarea sa intravaginală

efectul secundar cel mai frecvent întâlnit este reprezentat de creșterea secreției vaginale. Aproximativ 15-20% din pacientele ce au avut montat un pesar Arabin au avut o leucoree semnificativă care a necesitat o evaluare medicală pentru a exclude infecția sau ruptura membranelor. Rata infecțiilor vaginale dovedite este similară la pacientele cu pesar și la pacientele fără [22].

Deși pesarul este recomandat de ghiduri în managementul afecțiunilor de statică pelvină, nu există un consens în utilizarea lui în sarcina cu risc de naștere prematură.

Managementul travaliului prematur

În managementul travaliului prematur se recomandă oferirea de informații și sprijin femeilor cu un risc crescut de a avea un copil prematur, cu suspiciunea de debut a travaliului prematur, sau travaliu prematur debutat sau cu naștere prematură planificată (datorată patologiei materne sau fetale). Pentru femeile care au o naștere prematură planificată sau sunt sub tratament

pentru travaliu debutat prematur se recomandă oferirea de informații precum probabilitatea supraviețuirii copilului și a altor rezultate (inclusiv rezultatele pe termen lung) și riscurile pentru copil (oferind procente pentru exemplu, 1 din 100) aducând informații despre îngrijirea neonatală a copiilor prematuri, inclusiv locația de îngrijire, explicând problemele imediate care pot apărea atunci când un copil se naște prematur, precum și prezentarea echipei multidisciplinare ce include neonatolog sau pediatru [13].

Mai puțin de 10% dintre femeile cu diagnostic clinic de travaliu prematur vor naște în termen de șapte zile de la prezentarea inițială [23]. Prin urmare, este esențial să se determine dacă pacienta este în travaliu și dacă nașterea este iminentă. Când pacienta prezintă membrane rupte, contracții, presiune pelvină sau dureri abdominale, este necesară efectuarea examenului clinic complet, examenul obstetrical și realizarea unei anamneze. Realizarea examenelor ginecologice frecvente trebuie evitată pentru a nu crește riscul de apariție al unei infecții. În cazul în care se realizează consultul ginecologic se va realiza inițial examenul cu valve/specul steril (evidențiere dilatarea cervicală, semne de infecție vaginală, sângerări, membrane rupte). Deoarece infecțiile au fost asociate cu naștere prematură, pacientele ar trebui să fie testate pentru infecții cu transmitere sexuală și streptococ de grup B. Pentru a verifica infecția tractului urinar se vor recolta probe de urină [23].

Testele pentru determinarea proteinelor din lichidul amniotic, cum ar fi microglobulina-alfa 1 placentară (Amnisure), au raportat o sensibilitate crescută în depistarea ruperii premature a membranelor. [24] Alte metode de confirmare a rupturii premature a membranelor includ evaluările ecografice ale nivelului lichidului amniotic. După confirmarea rupturii premature a membranelor, managementul depinde de starea fătului și existența unor complicații precum abruptio placentae sau infecție intrauterină. Statusul fetal afectat sever, clinic sugestiv pentru corioamniotită și abruptio placentae sunt indicații clare pentru naștere [24].

Diagnosticul de debut de travaliu prematur este pus atunci când o pacientă prezintă contracții uterine regulate, însoțite de dilație progresivă și ștergerea colului uterin. Precizia diagnosticului clinic este crescută atunci când există cel puțin șase contracții pe oră, dilatarea cervicală este mai mare

de 3 cm, ștergerea colului este de cel puțin 80%, membranele sunt rupte, sau există sângerări vaginale [24].

Pentru o evaluare suplimentară se pot utiliza ecografia pentru stabilirea lungimii cervicale și testarea fibronectinei fetale [24]. Fibronectina fetală este o glicoproteină produsă de amniocite și citotrofoblaste ce apare în secrețiile cervicale înainte de debutul travaliului. Testul fibronectinei fetale are o valoare predictivă negativă ridicată. Un rezultat negativ este corelat cu o probabilitate scăzută de naștere în următoarele 14 zile [25]. Cu toate acestea, testarea fibronectinei fetale nu se recomandă a se efectua în mai puțin de 48 de ore de la ultimul contact sexual sau în prezența sângerărilor vaginale moderate, deoarece acestea pot da un rezultat fals crescut [26]. Când este efectuată corect, măsurarea ecografică transvaginală a lungimii cervicale de cel puțin 3 cm se asociază cu o probabilitate scăzută de naștere în următoarele 14 zile [27]). Utilizarea ambelor metode de evaluare a travaliului prematur are beneficiul de a crește exactitatea estimărilor.

Există mai mulți factori de risc responsabili pentru debutul prematur al travaliului precum și impact diferit în funcție de factorul de risc prezent. De exemplu, incidența de naștere prematură diferă foarte mult la femei negre comparativ cu cele de rasă albă, unele studii evidențiind o rată de 13,4% în rândul pacientelor de culoare și 8,9% în rândul pacientelor non-hispanice albe [28]. Deși multe sisteme de evaluare a riscurilor au fost dezvoltate, capacitatea lor de a identifica cu acuratețe categoriile de paciente aflate la risc și ulterior prevenirea nașterii premature, nu a fost evaluată. Recunoașterea riscurilor și gestionarea acestor factori reprezintă cea mai bună strategie de evitare a nașterilor premature.

Factorii de risc ce nu pot fi modificați includ un cervix scurt (mai puțin de 25 mm înainte de 28 săptămâni de gestație) și un istoric de naștere prematură. Riscul relativ [RR] este de 6,19 pentru un col cu o lungime de 26 mm sau mai puțin [24]. O pacientă cu o naștere prematură prealabilă are un risc de 1,5 până la două ori mai mare de a naște prematur și următoarea sarcină [24].

Factorii de risc comportamentali includ indicele masei corporale, prematurii provenind din mame cu IMC redus (19,8 kg/ m^2 sau mai puțin),

fumatul mamei (RR = 1,2 până la 1,6 [13]), abuzul de substanțe și un interval scurt între sarcini (mai puțin de 18 luni între sarcini). Pacientele cu istoric de conizație cervicală sau electrorezecție cu ansa diatermică au un risc de naștere prematură crescut semnificativ (RR = 1,99; 95% interval de confidență [CI], 1,81 până la 2,20). Infecții ale tractului urinar și genital, precum și boli parodontale au fost asociate cu creșterea incidenței nașterilor premature [24].

Pacientele cu factori de risc vor fi urmărite pentru evitarea declanșării travaliului prematur, se va evalua constant lungimea colului uterin, iar în cazurile în care se indică se va utiliza terapia cu progesteron sau cerclajul colului uterin.

Tabel 2. Evaluarea inițială a pacientelor cu contracții premature [24]

Întrebare	**Date urmărite**
Este vârsta gestațională mai mică de 37 de săptămâni?	Verificarea informațiilor urmărind istoricul pacientei și evaluările ecografice
Sunt rupte membranele?	Se realizează anamneza pierderilor de lichid Se observă eliminarea de lichid amniotic la examinarea cu speculul Test pozitiv pentru nitrazină Modificări microscopice Test pozitiv pentru proteinele din lichidul amniotic Evaluarea ecografică a cantității lichidului amniotic
Este pacienta în travaliu?	Se evaluează frecvența contracțiilor precum și progresia dilatației
Există o infecție?	Se evaluează prezența streptococului de grup B sau a colonizării cu acesta, a infecțiilor urinare, a vaginozei bacteriene și a bolilor cu transmitere sexuală precum tricomoniaza, gonoreea sau chlamydia
Care este probabilitatea ca pacienta să nască prematur?	Testarea fibronectinei fetale cu rezultat negativ și lungimea colului uterin mai mare de 3 cm sugerează o probabilitate redusă de naștere în următoarele 14 zile

După debutul travaliului prematur, indiferent de factorii de risc existenți sau metodele de prevenire a travaliului prematur, se instituie terapia materno-fetală necesară pentru oprirea travaliului și susținerea unei adaptări eficiente a fătului.

Principalele ramuri ce se urmăresc în terapia de debut de travaliu sunt reprezentate de:

- Tocoliză
- Maturarea pulmonară fetală – terapia cu corticosteroizi
- Sulfat de magneziu pentru neuroprotecție
- Antibioprofilaxia

Tocoliza

Rolul agenților tocolitici este de a prelungi timpul până la naștere, astfel încât să se poată administra în timp util corticosteroizi și sulfat de magneziu și pentru ca gravida să poată fi transferată la o unitate de terapie intensivă neonatală (23). Totuşi nu s-a demonstrat cu exactitate eficiența directă a tocoliticelor privind îmbunătățirea rezultatelor neonatal. Agenții de primă linie utilizați pentru a întârzia travaliul până la 48 de ore includ blocanții canalelor de calciu (de exemplu nifedipină, nicardipină), agoniști de receptori beta-adrenergici (de exemplu terbutalina), antiinflamatoare nesteroidiene, inhibitori de prostaglandină (de exemplu, indometacin, ketorolac) (23).

Studiile realizate evidențiază faptul că inhibitorii de prostaglandină și blocanții canalelor de calciu sunt cele mai bune tocolitice pentru o întârziere a naşterii cu 48 de ore, mortalitate neonatală, sindromul de detresă respiratorie neonatală și efectele afecțiunilor materne (27). Se poate folosi sulfat de magneziu ca tocolitic, dar este asociat cu multiple efecte adverse pentru mamă. Se recomandă evitarea asocierii sulfatului de magneziu cu agoniști ai receptorilor beta-adrenergici sau blocante ale canalelor de calciu din cauza posibilității apariției complicațiilor materne. Inhibitorii de prostaglandine se pot utiliza în combinație cu sulfatul de magneziu datorită efectelor adverse materne mai reduse; totuși, utilizarea inhibitorilor de

prostaglandină după 32 de săptămâni de gestație pot fi asociate cu închiderea prematură a ductus arteriosus la făt [24]. Tocoliza este, în general, evitată dacă există stres fetal, corioamnionită sau instabilitate maternă. Eficacitatea utilizării pe termen lung a tocoliticelor nu a fost demonstrată în întârzierea semnificativă a nașterii sau îmbunătățirea rezultatelor neonatale și astfel nu se recomandă [24].

În general, nu este indicată utilizarea tocoliticelor înainte ca fătul să fie viabil. Indiferent de intervențiile perinatale, morbiditatea și mortalitatea la acel moment sunt prea mari pentru a justifica riscurile materne asociate terapiei tocolitice [24]. Cu toate acestea, pot exista cazuri în care este adecvat să se administreze tocolitice înainte de viabilitate. De exemplu, inhibarea contracțiilor la o gravidă ce a suferit un eveniment ce poate declanșa travaliul, cum ar fi chirurgia intra-abdominală. Limita superioară de gestație pentru utilizarea agenților tocolitici pentru a preveni nașterea prematură este considerată 34 de săptămâni [24].

Contraindicațiile tocolizei sunt reprezentate de:

- Moarte fetală intrauterină
- Anomalii fetale incompatibile cu viața
- Status fetal incert
- Preeclampsie severă sau eclampsie
- Instabilitate hemodinamică maternă și pierdere de sânge
- Coriamniotită
- Ruperea prematură a membranelor (dacă nu există infecție prezentă, se administrează tocolitice pentru a permite administarea corticoterapiei și transferul mamei într-o unitate pentru prematuri)
- Contraindicații materne la anumiți agenți tocolitici.

Maturarea pulmonară fetală – terapia cu corticosteroizi

Intervenția cea mai benefică pentru îmbunătățirea rezultatelor neonatale la pacientele cu risc de naștere prematură este reprezentată de administrarea corticosteroizilor [24]. Este recomandat un singur ciclu de terapie cu corticosteroizi la femeile gravide între 24 săptămâni și 34 de

Tabel 3. Tocolitice recomandate în managementul travaliului prematur [23]

Medicament	Doză	Efecte adverse materne
Nifedipine (blocant al canalelor de calciu)	30 mg doză de încărcare,oral, apoi 10-20 mg la fiecare 4-6 ore (doză maximă 180 mg pe zi)	Amețeală, hipotensiune, scăderea frecvenței cardiace, în asociere cu sulfat de magneziu poate duce la creșterea presiunii sistolice în ventriculul stâng, Creșterea transaminazelor
Indometacin	50-100 mg administrat oral sau intrarectal, apoi 25-50 mg oral la fiecare 4-6 ore Terapia nu se recomandă pe o perioadă mai lungă de 48 de ore deoarece poate diminua cantitatea de lichid amniotic și duce la închiderea ductului arterial fetal	Greață, reflux esofagian, gastrită, vărsături, disfuncție plachetară (fără semnificație clinică dacă pacienta nu are probleme de coagulare adiacente)
Terbutalina	0.25 subcutan la fiecare 20-30 minute , 4 doze sau până când se obține tocoliza, apoi 0.25 mg la fiecare 3-4 ore până la reducerea contracțiilor pentru 24 ore Dozele alternative sunt 2.5 până la 5 mcg pe minut în administrarea intravenoasă, ce poate fi crescută cu 2.5-5 mcg pe minut la fiecare 20-30 minute până la un maxim de 25 mcg pe minut până la sistarea contracțiilor. În acest punct, se reduce doza cu 2.5-5 mcg pe minut până la cea mai joasă doză care menține tocoliza	Tahicardie, hipotensiune, tremor, palpitații, dispnee, durere în piept, edem pulmonar, hipokalemie, hiperglicemie
Sulfat de magneziu	6 g bolus intravenos timp de 20 minute apoi 2 g pe oră în perfuzie continuă	Roșeață, greață, detresă respiratorie, scăderea frecvenței cardiace, scăderea contractilității miocardice. În asociere cu blocanți ai canalelor de calciu duce la bloc neuro-muscular

săptămâni care prezintă risc de naştere prematură în următoarele 7 zile. Pentru femei cu membrane rupte sau sarcină multiplă care au risc de a naşte în termen de 7 zile, se recomandă administrarea unei singure cure de corticosteroizi între 24 de săptămâni şi 34 de săptămâni de gestaţie [24]. O singură cură de corticosteroizi poate fi luată în considerare începând cu 23 de săptămâni de gestaţie pentru gravidele care prezintă risc de naştere prematură în decurs de 7 zile, indiferent dacă există membrane rupte sau nu. Datele recente indică faptul că betametazona scade morbiditatea legată de problemele respiratorii ale nou-născutului când este administrată gravidelor în perioada 34 0/7 săptămâni şi 36 6/7 săptămâni, care au risc de naştere în decurs de 7 zile şi care nu au primit anterior corticosteroizi [24].

Administrarea de corticosteroizi gravidelor aflate în timpul perioadei periviabile, care sunt expuse riscului de naştere prematură în termen de 7 zile este legată de decizia familiei în ceea ce priveşte resuscitarea şi ar trebui să fie luate în considerare [24]. O meta-analiză Cochrane privind administrarea corticosteroizilor înainte de 34 de săptămâni de gestaţie evidenţiază efectul benefic al acestei terapii, indiferent dacă membranele sunt intacte sau nu şi concluzionează că un singur curs de corticosteroizi trebuie să fie considerat de rutină pentru toate cazurile de risc de naştere prematură [24]. Administrarea prenatală de corticosteroizi pentru femeile cu iminenţă de naştere prematură este puternic asociată cu scăderea neonatală a morbidităţii şi mortalităţii [24].

Nou-născuţii a căror mame primesc corticosteroizi înaintea naşterii prezintă semnificativ mai redus ca număr sau intensitate sindromul de detresă respiratorie (risc relativ [RR], 0,66; încredere de 95% interval [CI], 0,59-0,73), hemoragie intracraniană (RR, 0,54; CI 95%, 0,43-0,69), enterocolită necrotizantă (RR, 0,46; CI 95%, 0,29-0,74) şi semnificativ mai puţine cazuri de deces (RR, 0,69; 95% CI, 0,58-0,81), comparativ cu nou-născuţii ale căror mame nu au primit corticosteroizi antenatal [28].

Un studiu randomizat a demonstrat suplimentar faptul că beneficiile neonatale ar putea fi obţinute cu o singură administrare de corticosteroizi [24]. Această abordare s-a adresat pacientelor cu membrane intacte, celor ce au urmat o cură anterioară cu cel puţin 2 săptămâni înainte, vârsta

gestațională este mai mică de 33 de săptămâni și clinicianul apreciază că pacienta va naște în decurs de o săptămână.

Betametazona și dexametazona sunt cele mai studiate terapii și au fost preferate aceste tratamente pentru a accelera maturarea organelor fetale. Administrarea betametazonei sau dexametazonei s-a dovedit a scădea mortalitatea neonatală [24]. Tratamentul inițial sau repetat constă în administrarea a două doze de 12 mg de betametazonă intramuscular la interval de 24 ore sau patru doze de 6 mg dexametazonă la fiecare 12 ore administrată intramuscular [29]. Chiar dacă naşterea survine în primele 24 de ore de la prima doză, tratamentul trebuie administrat deoarece chiar și o unică administrare s-a asociat cu reducerea semnificativă a morbidității și a mortalității neonatale [24].

Sulfat de magneziu pentru neuroprotecție

Studiile observaționale au evidențiat o asociere între expunerea prenatală la sulfatul de magneziu și incidența mai redusă de apariție a afecțiunilor neurologice ulterioare [30]. Ulterior, mai multe studii clinice au evaluat dovezile privind eficacitatea sulfatului de magneziu, neuroprotecție și naşterea prematură [24]. Datele clinice disponibile privind utilizarea sulfatului de magneziu pentru neuroprotecție sugerează că administrarea prealabilă de sulfat de magneziu reduce apariția paraliziei cerebrale atunci când este administrată (RR, 0,71; CI 95%, 0,55-0,91) [31].

Complicații materne minore au fost raportate în urma administrării sulfatului de magneziu, însă complicații grave precum stopul cardiac, insuficiență respiratorie sau deces nu au fost raportate cu o incidență mai crescută. Sulfatul de magneziu reduce severitatea și riscul de paralizie cerebrală la sugarii supraviețuitori, dacă administrarea este făcută atunci când se anticipează un risc de naştere prematură înainte de 32 de săptămâni de gestație. Administrarea sulfatului de magneziu trebuie realizată conform protocoalelor adoptate de clinică[24]. Se administrează o doză de încărcare 4 g iv bolus timp de 20 minute, urmată de doză de întreținere 1 g pe oră timp de 24 de ore până la naştere.

Tabel 4. Recomandări privind administrarea de sulfat de magneziu

Recomandări	• Se recomandă MgSO4 la femeile cu sarcina între 24 + 0 şi 30 + 0 săptămâni de gestaţie • unde naşterea este aşteptată sau planificată în 24 de ore. • Când este planificată naşterea, se începe administrarea cât mai aproape de patru ore înainte de naştere. • Cel mai bun efect este atunci când este administrat timp de cel puţin patru ore în decursul ultimelor şase ore înainte de naştere. • Dacă se aşteaptă apariţia naşterii în decurs de patru ore, se administrează MgSO4 imediat, deoarece este posibil să existe beneficiile administrării. • În situaţiile în care este necesară naşterea de urgentă, nu se amână naşterea pentru a administra MgS04. • Dacă naşterea nu survine după administrarea de MgSO4 şi apare din nou iminenţa naşterii premature (planificate sau aşteptate în 24 de ore) se poate repeta doza la alegerea obstetricianului.
Contraindicaţii	• Defectele conducerii cardiace materne (bloc cardiac) • Hipermagneziemia • Miastenia gravis (a se folosi cu prudenţă şi monitorizare continuă) • Nifedipina (a se folosi cu prudenţă şi monitorizare continuă) • Funcţia renală redusă (se monitorizează nivelul de magneziu în plasmă / urină)

Antibioprofilaxia

Infecţia bacteriană intrauterină este o cauză importantă de naştere prematură, în special la vârste de gestaţie mai mici de 32 săptămâni [24].

Prezenţa infecţiei sau a inflamaţiei se asociază cu contracţiile. Astfel antibioticele se utilizează pentru prelungirea sarcinii şi pentru reducerea morbidităţii neonatale la femeile cu travaliul prematur şi membranele intacte. Cu toate acestea, majoritatea studiilor nu au demonstrat beneficiile antibioterapiei [24]. Astfel, antibioticele nu trebuie utilizate pentru prelungirea perioadei de gestaţie sau îmbunătăţirea rezultatelor neonatale la

Tabel 5. Recomandări privind administrarea de antibiotice [31]

Travaliu prematur fără semne de corioamniotită	Se recomandă administrarea antibioterapiei profilactice intrapartum pentru prevenirea infecției cu streptococ de grup B
Semne de corioamniotită (cu sau fără membrane rupte)	• Semnele de corioamnionită includ: Febră mai mare de 38°C, tahicardie maternă mai mare de 100 bpm, tahicardie fetală mai mare de 160 bpm, Sensibilitate uterină, secreție vaginală urât mirositoare, Numărul crescut de leucocite, Proteina C reactivă crescută. • Nu se administrează terapie de oprire sau încetinire a travaliului , ci se recomandă accelerarea cu acoperire antibiotică intravenoasă cu spectru larg • Se poate administra: - Ampicilină (sau amoxicilină), doza inițială de 2 g iv, apoi 1 g IV la fiecare 6 ore - Gentamicină 5 mg / kg IV zilnic - Metronidazol 500 mg IV la fiecare 12 ore • Dacă există alergie la penicilină - Lincomicină 600 mg IV în 100 ml pe o oră la fiecare 8 ore • Clindamicină 600 mg IV în 50-100 mL timp de cel puțin 20 de minute la fiecare 8 ore - Gentamicină 5 mg / kg IV zilnic - Metronidazol 500 mg IV la fiecare 12 ore • Se continuă tratamentul cu antibiotice după naștere

pacientele cu travaliu prematur și membrane intacte. Această recomandare nu se aplică în cazul rupturii premature a membranelor și a pacientelor cu streptococ de grup B [24].

Travaliul prematur este o afecțiune multifactorială asociată cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate, în special la vârstele gestaționale mici. Prevenirea constă în identificarea femeilor aflate în pericol și cuprinde screeningul și tratamentul pentru vaginoza bacteriană, cerclajul la pacientele cu indicație și luarea în considerare a profilaxiei cu progesteron.

Bibliografie

1. Bhattacharya S, Raja EA, Mirazo ER, et al. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. Obstet Gynecol 2010; 115:1125.
2. World Health Organisation, Born too soon, The Global Action Report on Preterm Birth (2012).
3. L Roberts, S Mansell, L Ansboro, L Frodsham, M Jolly. Reducing Preterm Birth Recommendations for the South East Region. : www.secscn.nhs.uk October 2015.
4. ODP Find a Study https://public-odp.nihr.ac.uk/QvAJAXZfc/opendoc.htm?document=crncc_users%5Cfind a clinical research study.qvw&lang=en-US&host=QVS%40crn-prod-odppu&anonymous=true. ReCAP http://www.isrctn.com/ISRCTN11186205. SUPPORT http://www.isrctn.com/ISRCTN13364447.
5. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2011; 118(1): 148-55.
6. ACOG Guidelines for Diagnosis, Care of Cervical Insufficiency. Author: Diedtra Henderson CME Author: Charles P. Vega, MD. 2014. https://www.medscape.org/viewarticle/818579
7. McDonald IA. Suture of the cervix for inevitable miscarriage. J Obstet Gynaecol Br Emp. 1957 Jun. 64(3):346-50. [Medline].
8. Shirodkar, VN. A new method of operative treatment for habitual abortion în the second trimester of pregnancy. Antiseptic. 1955. 52:299.
9. Benson RC, Durfee RB. Transabdominal cervico uterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. Obstet Gynecol. 1965 Feb. 25:145-55. [Medline].
10. Benson RC, Durfee, R. Transabdominal cervicoisthmic cerclage during pregnancy for treatment of cervical incopetence. Obstet Gyecol. 1965. 25:145.
11. Kedar R Jape1, Philip K Rowlands1 and John L Yovich1-3. Preconception Laparoscopic Cervical Cerclage: The Preferred Technique for Cervical Incompetence? Jape et al., JFIV Reprod Med Genet 2016, 4:1 DOI: 10.4172/2375-4508.1000164 https://www.longdom.org/open-access/preconception-laparoscopic-cervical-cerclage-the-preferred-technique-for-cervical-incompetence-2375-4508-1000164.pdf
12. Nishel M. Shah1, Pei F. Lai 1, Nesrina Imami 2 and Mark R. Johnson. Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor. REVIEW published: 29 March 2019 doi: 10.3389/fendo.2019.00198.
13. https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-pdf-1837333576645
14. Norwitz ER, Caughey AB. Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. Rev Obstet Gynecol. 2011;4(2):60-72.
15. Cross RG. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. Lancet 1959;2(127).

16. Vitsky M. Pessary treatment of the incompetent cervical os. Obstet Gynecol 1968;31:732-3.
17. Goya M, Pratcorona L, Higueras T, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38: 205-9.
18. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42: 426-33.
19. Wetta LA, Biggio JR Jr. Cervical pessary use and preterm birth. Clin Obstet Gynecol 2014;57:607-15.
20. Gilner J, Biggio J. Management of short cervix during pregnancy: a review. Am J Perinatol 2016;33:245-52.
21. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;42:390-9.
22. Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;379:1800-6.
23. KRISTEN RUNDELL, MD, and BETHANY PANCHAL, Preterm Labor: Prevention and Management. Am Fam Physician. 2017;95(6):366-372.
24. Practice bulletin no. 172. Premature rupture of membranes. Obstet Gynecol. 2016; 128(4): e165-e177.
25. Sayres WG Jr. Preterm labor. Am Fam Physician. 2010; 81(4): 477-484.
26. Hezelgrave NL, Shennan AH, David AL. Tests to predict imminent delivery in threatened preterm labour. BMJ. 2015; 350: h2183.
27. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network metaanalysis. BMJ. 2012; 345: e6226.
28. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858. CD004454.pub2. (Meta-analysis)
29. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No. 475. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2011;117:422-4. (Level III) [PubMed] [Obstetrics & Gynecology].
30. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics 1995;95:263-9. (Level II-3).
31. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestațion: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2009;200:595-609.
32. Queensland Clinical Guideline: Preterm labour and birth. December 2014 MN14.6-V8.R19.

Capitolul 6

RECOMANDĂRI PENTRU MANAGEMENTUL TRAVALIULUI PREMATUR

Dr. Andreea Isaia

Naşterea prematură este naşterea care survine înainte de 37 săptamâni complete de gestaţie. Travaliul prematur se referă la apariţia contracţiilor uterine regulate, cu o frecvenţă şi intensitate care produc concomitent ştergerea şi dilataţia colului uterin.

Naşterea prematură este condiţionată de o multitudine de factori şi se asociază cu un risc crescut de mortalitate şi morbiditate neonatală[1]. Aceste riscuri sunt mai scăzute după 34 săptămâni de gestaţie. În întreaga lume, incidenţa naşterii premature este în continuă creştere[2].

Este importantă consilierea părinţilor înainte de naşterea unui nou-născut prematur. Este de asemenea importantă stabilirea unei relaţii bune de comunicare între medic şi pacientă. Medicul obstetrician trebuie sa ofere informaţii complete şi să se asigure că atât pacienta cât şi partenerul acesteia au înţeles riscurile şi conduita terapeutică propuse.

Tabel 1. Mortalitatea şi morbiditatea neonatală în funcţie de vârsta de gestaţie[1]

Vârsta de gestaţie	Supra-viețuire	Sindrom de detresa respira-torie	Hemoragie cerebrală intra-ventriculară	Sepsis	Enterocolita ulcero-necrotică	Fără complicaţii
24	40%	70%	25%	25%	8%	5%
25	70%	90%	30%	29%	17%	50%
26	75%	93%	30%	30%	11%	60%
27	80%	84%	16%	36%	10%	70%
28	90%	65%	4%	25%	25%	80%
29	92%	53%	3%	25%	14%	85%
30	93%	55%	2%	11%	15%	90%
31	94%	37%	2%	14%	8%	93%
32	95%	28%	1%	3%	6%	95%
33	96%	34%	0%	5%	2%	96%
34	97%	14%	0%	4%	3%	97%

Este esențială o abordare multidisciplinară a asistenței medicale. Se va forma o echipa compusă din cadre medicale medii și superioare, care sa cuprindă și personal din secția de obstetrică, din secția de neonatologie și din secția anestezie și terapie intensivă.

Scopurile managementului nașterii premature includ identificarea timpurie a factorilor de risc, stabilirea corectă a diagnosticului și a etiologiei nașterii premature, reducerea incidenței sindromului de detresa respiratorie și a infecției intraamniotice și stabilirea conduitei de supraveghere maternă și fetală.

Factori de risc ai nașterii premature

Mecanismul complet al declanșării nașterii premature rămâne în mare măsură necunoscut. Există numeroși factori implicați:

- Anomalii uterine (malformații uterine, tumori uterine, uterul hipoplazic).
- Sarcina multiplă.
- Polihidramnios.
- Incompetența cervicală.
- Infecții materne.
- Anomalii endocrine.
- Fumatul pe parcursul actualei sarcini.
- Nașterea prematură în antecedente.
- Patologie maternală asociată: hipertensiune maternă, diabet gestațional, afecțiuni tiroidiene.
- Există studii genetice care au demonstrat existența a șase gene implicate în determinarea perioadei de gestație. Dintre acestea, trei au fost asociate cu nașterea prematură.
- Sângerare vaginală datorată decolarii premature de placentă normal inserată sau a placentei previa.
- Condiții socioeconomice precare.

- Indice de masă corporală scăzut sau crescut.
- Sarcina nedispensarizată.
- Vârsta maternă: sub 18 ani sau peste 35 ani.

Pe parcursul sarcinii se va evalua riscul de naștere prematură și se va încerca pe cât posibil, eliminarea factorilor de risc, cu scopul de a obține o scădere a mortalității și morbidității neonatale și de a evita prematuritatea extremă.

Tabel 2. Evaluarea clinică a travaliului prematur

Anamneza	**Antecedente medicale, chirurgicale și obstetricale** **Evaluarea factorilor de risc**
Semne și simptome	Înaintea travaliului prematur, cel mai frecvent apar modificări ale colului uterin, urmate de apariția contracțiilor uterine: • Ștergerea/dilatarea canalului cervical • Senzația de presiune la nivelul pelvisului • Durere colicativă cu localizare abdominală joasă • Durere de spate • Contracții uterine regulate
Evaluare clinică	Funcții vitale Palparea abdominală (se apreciază tonusul uterin, contractile, dimensiunea fătului și prezentația) Examen cu valve sau specul: • Confirmarea/excluderea ruperii membranelor • Evaluarea lichidului amniotic • Recoltarea probelor de la nivelul vaginului (microscopie și bacteriologie) • Testarea fibronectinei fetale Evaluarea modificărilor colului uterin
Monitorizarea fetală	FHR (fetal heart rate) Monitorizare cardiotocografică continuă Ultrasonografie fetală (numărul feților, prezentația, volumul de lichid amniotic, localizarea placentei)

Uneori poate fi dificil de stabilit diagnosticul de travaliu prematur şi poate fi cu usurinţă confundat cu hiperreactivitatea uterină. În cazul în care diagnosticul nu este confirmat, se evaluează necesitatea internării pacientei în vederea investigaţiilor şi a instituirii terapiei.

Intervenţii materne

Corticoterapia antenatală

Se recomandă administrarea corticoterapiei la gravidele cu risc de naştere prematură, de la 24 săptămâni la 34 săptămâni de gestaţie, în următoarele condiţii:

- Naşterea prematură este iminentă.
- Stabilirea cu certitudine a vârstei gestaţionale.
- Nu există dovezi clinice privind existenţa unei infecţii materne.
- Asigurarea condiţiilor necesare monitorizarii travaliului prematur şi naşterii în condiţii optime.
- Asigurarea condiţiilor necesare îngrijirii adecvate a nou-născutului prematur (resuscitare, asigurarea confortului termic, tratamentul infecţiilor, suport ventilator, oxigenoterapie).

Recomandări:

1. La gravidele care îndeplinesc criteriile de eligibilitate, corticoterapia trebuie administrată când naşterea prematură este considerată iminentă în următoarele 7 zile [9].

- Tocoliza este luată în considerare doar pentru a câştiga timpul necesar administrării antenatal a unei singure cure de terapie cu corticosteroizi [9,10].
- Terapia cu corticosteroizi va fi iniţiată chiar dacă nu există certitudinea administrarii unei cure complete.
- Corticoterapia antenatală reduce mortalitatea şi morbiditatea nou-născutului datorită deficienţelor respiratorii. (r)

2. Administrarea corticoterapiei este recomandată la gravidele cu risc de naştere prematură, indiferent dacă este vorba de o sarcină monofetală sau o sarcină multiplă.

3. Se administrează corticosteroizi la gravidele cu membrane rupte prematur dar fară semne clinice privind existența unei infecții materne.

- Se instituie antibioprofilaxie de rutină pentru toate gravidele cu membrane rupte prematur.
- Se recomandă precauție în administrarea terapiei cu corticosteroizi la gravidele cu membrane rupte prematur și risc infecțios crescut.

4. Terapia cu corticosteroizi nu se va administra gravidelor cu corioamniotita [12].

- Odată confirmat diagnosticul de corioamniotită, naşterea este prioritară și nu se inițiază tratamentul cu corticosteroizi.
- Nu se vor utiliza corticosteroizi pentru gravidele cu infecții sistemice, septicemie, tuberculoză.

5. Terapia cu corticosteroizi nu se va administra gravidelor programate pentru naştere prematură prin operație cezariană, la vârsta de gestație > 34 săptămâni.
6. Terapia cu corticosteroizi este recomandată gravidelor cu hipertensiune arterială, cu risc de naştere prematură.
7. Terapia cu corticosteroizi este indicată gravidelor diagnosticate cu iminentă de naştere prematură și cu restricție de creştere intrauterină.
8. Terapia cu corticosteroizi este recomandată gravidelor cu diabet preexistent sarcinii sau diabet gestațional, sub controlul strict al valorilor glicemiei materne.

- S-a constatat o întârziere în maturarea pulmonară fetală la gravidele cu diabet. Din acest considerent trebuie luată în calcul administrarea de corticosteroizi în cazul gravidelor cu diabet necontrolat și sarcina > 34 săptămâni de gestație.
- Este necesar controlul strict al valorilor glicemiei materne pentru a diminua riscul apariției sindromului de detresă respiratorie a nou-născutului.

9. Corticoterapia antenatală se va efectua prin administrare intramuscular de dexametazonă sau betametazonă (un total de 24 mg) [12].
10. Se recomandă repetarea curei de corticosteroizi dacă naşterea nu a avut loc în 7 zile de la administrarea primei doze şi dacă în continuare există riscul naşterii premature în următoarele 7 zile [11].

- Recomandarea se referă la gravidele cu sarcina între 24 şi 34 săptămâni de gestaţie.

Tocoliza

Majoritatea studiilor nu au demonstrat că tocoliza ar determina o reducere semnificativă a mortalităţii şi morbidităţii neonatale [14]. Se indică tratament tocolitic atunci când exista beneficii ale întârzierii naşterii cu 48 ore. Medicaţia tocolitică poate întârzia naşterea pentru a beneficia de efectele corticoterapiei şi administrării de sulfat de magneziu pentru neuroproţecţia fătului. De asemenea, se poate obţine timpul necesar transferului pacientei într-o unitate obstetricală de grad superior, care să asigure condiţii optime în vederea naşterii premature şi îngrijirii nou-născutului prematur.

Tratamentul tocolitic se va efectua cu:

1. Blocanţii canalelor de calciu sunt consideraţi medicaţie de primă linie [14].
2. Agonişti ai receptorilor beta-adrenergici. Au eficienţă bună dar se va evita folosirea lor datorită multiplelor efecte adverse materne (tahicardie, hipocalcemie, hiperglicemie, hipotensiune, tulburări ale ritmului cardiac, edem pulmonar).
3. Inhibitori ai sintezei de prostaglandine. Au puţine efecte adverse materne, se pot utiliza până la 28 săptămâni de gestaţie (pot determina închiderea prematură a canalului arterial la făt [15, 16].
4. Antagonişti ai receptorilor de oxitocină.

Dacă tratamentul are efectul de a remite contracţiile, nu se justifică continuarea tocolizei în scop profilactic [14].

Utilizarea tocoliticelor nu este justificată înainte ca fătul sa fie considerat viabil.

Contraindicații ale administrării tratamentului tocolitic:

- Anomalii fetale incompatibile cu viață extrauterină.
- Moarte fetală in utero.
- Status fetal incert.
- Corioamniotita.
- Decolare prematură de placentă normal inserată.
- Preeclampsia severă.
- Sângerare maternă însoțită de instabilitate hemodinamică.
- Contraindicații materne legate de utilizarea anumitor medicamente (alergii, patologie maternă asociată).

Sulfatul de magneziu folosit pentru neuroprotecția fătului

Folosirea sulfatului de magneziu este recomandată la gravidele diagnosticate cu iminență de naștere prematură, cu sarcina < 32 săptâmâni de gestație, pentru prevenția paraliziei cerebrale la nou-născut și copil [12].

- Sulfatul de magneziu trebuie administrat doar dacă se anticipează că nașterea va avea loc în următoarele 24 ore [17].
- Se va administra gravidelor cu sarcină multiplă dar și gravidelor cu sarcină monofetală.
- În cazul nașterii programate, se începe administrarea de sulfat de magneziu, cu patru ore înaintea nașterii [17].
- Tratamentul cu sulfat de magneziu poate fi repetat dacă nașterea nu a survenit după prima administrare și dacă reapare iminența de naștere în următoarele 24 ore. Majoritatea studiilor nu au demonstrat existența beneficiilor în acest sens[18].

Folosirea antibioticelor în travaliul prematur

Infecțiile bacteriene apărute pe parcursul sarcinii sunt una din principalele cauze de naștere prematură. Prezența infecțiilor poate determina creșterea reactivitații uterine și apariția contracțiilor [19].

Nu se inițiază antibioterapie la gravidele cu travaliu prematur, membrane intacte și fără semne de infecție [20].

- Gravidele diagnosticate cu infecții vor fi tratate cu antibiotic conform antibiogramei.
- Se va institui antibioterapie gravidelor cu semne clinice de infecție [19].

Se instituie antibioprofilaxie la gravidele cu travaliu prematur și membrane rupte.

- Se vor urmări semnele clinice de apariție a corioamniotitei.
- Eritromicina este de primă intenție în cazul ruperii premature a membranelor amniotice.
- Se va evita administrarea de Amoxicilină + acid clavulanic datorită cresterii suplimentare a riscului de enterocolită necrozantă la nou-născut.
- În situația în care eritromicina nu poate fi folosită, se pot folosi peniciline (dar nu amoxiclav).

Modalitatea optimă de naștere pentru gravidele cu travaliu prematur

În alegerea modalității de naștere nu s-a demonstrat existența vreunui beneficiu în ceea ce privește nașterea prin operație cezariană în comparație cu nașterea pe cale vaginală [8].

Aspecte	**Concluzii**
Context	Nu există suficiente dovezi care să arate cum modalitatea nașterii influențează mortalitatea și morbiditatea neonatală. În cazul prematurității, operația cezariană este tehnic mai dificil de efectuat și prezintă riscuri pentru făt datorită segmentului uterin neformat. • Se recomandă efectuarea din timp a consultului preanestezic. • Riscurile materne și fetale vor fi discutate cu pacienta.

	• Poate fi necesară o incizie clasică, cu risc crescut pentru sarcinile ulterioare (dehiscența transei uterine, ruptura uterului, anormalii ale inserției placentare, deces matern) [21].
Sarcina monofetală cu făt în prezentatie craniană	Se recomandă naşterea pe cale vaginală cu excepția cazului în care există contraindicații materne, situație în care se va recurge la naşterea prin operație cezariană.
Prezentație pelviană, vârstă de gestație > 26 săptămâni	Există numeroase controverse în ceea ce priveşte modalitatea naşterii în cazurile de prematuritate. Decizia va fi luată tinând cont de circumstanțe şi de opțiunea gravidei, atent informată în prealabil. Operația cezariană nu este recomandată de rutină dacă naşterea este iminentă.
Vârstă de gestație > 26 săptămâni (făt în prezentație craniană sau în prezentație pelviană)	Nu există indicație absolută privind naşterea prin operație cezariană doar pentru beneficiul fătului, la vârsta gestațională < 25 săptămâni.

- Nu se va opta de rutină pentru naşterea prin operație cezariană.
- Operația cezariană se va efectua doar în cazul existenței indicațiilor obstetricale.
- Datorită fragilității nou-născutului prematur se va ține cont de câteva reguli:
  – se evită travaliile precipitate care pot provoca traume excesive fătului prematur;
  – se evită folosirea vid-extractorului la vârsta gestațională < 34 săptămâni.
- Există numeroase studii care demonstrează existența beneficiilor întârzierii pensării cordonului ombilical atât în cazul naşterii la termen cât şi a naşterii premature. Se va întârzia clamparea cordonului ombilical timp de 30-60 secunde postpartum, cu condiția ca nou-născutul să nu necesite manevre imediate de reanimare şi resuscitare. Acest lucru are ca beneficii:

i. creşterea volumului de sânge circulant;
ii. creşterea valorii hemoglobinei fetale;
iii. creşterea rezervei de fier;
iv. evitarea transfuziilor;
v. reducerea riscului de hemoragie intraventriculară;
vi. reducerea riscului de enterocolită necrotică a nou-născutului prematur.

Intervenții nou-născut

Nou-născutul prematur prezintă un risc mare în apariția complicațiilor. Acestea se datorează atât cauzei care a determinat naşterea cât şi imaturității anatomice şi fiziologice a nou-născutului prematur. Probabilitatea ca nou-născutul să aibă nevoie de reanimare neonatală creşte cu cât vârsta de gestație este mai mică. Dispensarizarea cazurilor cu travaliu prematur va avea loc în unități de obstetrică de nivel II sau III, care dispun de dotările necesare pentru preluarea şi îngrijirea nou-născutului prematur.

1. ***Asigurarea confortului termic şi prevenția hipotermiei***

Nou-născutul prematur prezintă un risc mare în dezvoltarea hipotermiei (temperatura < 36,5°C) datorită tegumentelor subțiri, țesutului adipos subcutanat slab reprezentat şi a resurselor scăzute pentru asigurarea metabolismului.

- Metoda „Kangaroo mother care” - KMC sau metoda îngrijirii piele pe piele[12].

Este metoda de îngrijire a nou-născutului prematur, caracterizată prin contactul neîntrerupt al acestuia cu pielea mamei. Principalele caracteristici ale metodei sunt contactul timpuriu şi continuu cu pielea mamei, precum şi hrănirea exclusiv la sân.

1. Este recomandată de rutină pentru îngrijirea nou-născutului cu greutate de 2000 g la naştere sau sub 2000 g şi va fi de îndată ce nou-născutul este stabil clinic.

2. Nu există suficiente dovezi cu privire la beneficiile metodei, aplicată la un nou-născut instabil clinic.
3. În mod ideal, KMC este folosită constant și continuu, fără întreruperi mari. Dacă acest lucru nu este posibil, se va opta pentru folosirea metodei în mod intermitent..

- Menținerea temperaturii în sala de naștere la aproximativ 26°C.
- Se preîncălzește masa radiantă.
- Utilizarea saltelelor termice plasate sub pătura de pe masa radiantă (z).
- Acoperirea cu o căciuliță a capului nou-născutului (x).
- Acoperirea nou-născutului cu folie de plastic este luată în considerare în cazul vârstei de gestație mai mică de 32 săptămâni.
- Preîncălzirea incubatorului de transport.
- Se va monitoriza temperatura nou-născutului în vederea evitării supraîncălzirii.

2. ***Asistarea ventilației***

Datorită imaturității structurale pulmonare, deficitului de surfactant și a peretelui toracic necompliant, nou-născutul prematur poate fi ventilat cu dificultate și prezintă riscul lezării plămânilor.

- Pentru nou-născutul care respiră spontan și care are frecvența cardiacă >100 bpm, nu este nevoie de ventilație cu presiune pozitivă (VPP).
- Pentru nou-născutul care respiră spontan, cu frecvența cardiacă >100 dar prezintă respirație dificilă și saturație de oxigen sub valorile admise, se evită intubația și ventilația mecanică, prin folosirea CPAP (continuous positive airway pressure) [22].
- Terapia CPAP pentru nou-născutul cu detresa respiratorie trebuie inițiată imediat ce diagnosticul a fost stabilit [22].

3. ***Administrarea de surfactant***

- Nu este necesară administrarea profilactică de surfactant, înaintea instalării detresei respiratorii.
- Se va administra surfactant pentru detresa respiratorie în cazurile prematurității extreme[22].

- Se va administra imediat surfactant nou-născutului intubat şi ventilat mecanic, înainte ca simptomatologia respiratorie să se agraveze.

4. ***Oxigenoterapia nou-născutului prematur***

- Pe parcursul ventilării nou-născutului (< 32 săptămâni complete de gestație) se recomandă începerea oxigenoterapiei cu concentrație 30% oxigen[12].
- Creşterea progresivă a concentrației de oxigen va fi luată în considerare la nou-născutul care are frecvența cardiacă < 60 bpm după 30 de minute de ventilare cu 30% oxigen.
- Concentrația oxigenului trebuie reglată în funcție de nivelul de saturație în oxigen a sângelui fetal.

Tabel 3. Nivelul țintă al saturației cu oxigen*

Interval de timp (după naștere)	Nou-născuți prematur
2 minute	55–75%
3 minute	65–80%
4 minute	70–85%
5 minute	80–90%
10 minute	85–95%

* Ajustarea concentrației nivelului de oxigen trebuie făcută în praguri de 10% (FiO2 = 0.1) la 30 de secunde şi trebuie să fie ghidată de nivelul saturației în oxigen [12].

Bibliografie

1. Michael G Ross, MD, MPH Distinguished Professor of Obstetrics and Gynecology. Preterm Labor (17.12.2018).
2. March of Dimes, Partnership for Maternal NaCH, Save the Children, World Health Organisation. Born too soon: The global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organisation; 2012.
3. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(2):89-100.
4. Iams JD. Prevention of preterm parturition. N Engl J Med. 2014.
5. Zhang G., Feenstra B, Bacelis J, et al . Genetic Associations with gestational Duration and Spontaneous Preter. N Engl J Med. 2017 Sep 21.

6. KRISTEN RUNDELL, MD, and BETHANY PANCHAL, Preterm Labor: Prevention and Management. Am Fam Physician.
7. NICE guideline Published: 20 November 2015. Preterm labour and birth.
8. Queensland Clinical Guideline: Preterm labour and birth. December 2014
9. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7. 2010.
11. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011.
12. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. World Health Organization 2015.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline No.1b. 2011.
14. Gaunekar NN, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.
15. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network metaanalysis. BMJ. 2012.
16. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005.
17. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: national clinical practice guidelines. The University of Adelaide. 2010.
18. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy în preterm infants less than 34 weeks' gestație: a systematic review and metaanalysis.
19. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. Clin Perinatol. 2010.
20. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2013.
21. Skupski DW, Greenough A, Donn SM, Arabin B, Bancalari E, Vladareanu R. Delivery mode for the extremely premature fetus: a statement of the prematurity working group of the World Association of Perinatal Medicine. Journal of Perinatal Medicine. 2009.

22. American Academy of Pediatrics. Editia a 7-a. Reanimarea şi stabilizarea copiilor născuți prematur Manual de reanimare neonatală.
23. Pooja N Patel, Jayanta Banerjee, Sunit V Godambe, Department of Neonatology, Imperial College Healthcare NHS Trust, London W12 0HY, United Kingdom. Resuscitation of extremely preterm infants - controversies and current evidence.