

IGIENA SARCINII. CONSULTAȚIA PRENATALĂ. MEDICAȚIA ȘI SARCINA.

Screening-ul prenatal pentru aneuploidii fetale

Rațiunea aplicării metodelor de screening în sarcină este aceea de a scădea ratele de mortalitate și morbiditate perinatală. Examinarea ecografică este o modalitate de investigare acceptabilă pentru populație, are un cost accesibil și are potențialul de a observa aspecte anormale/atipice înainte de apariția manifestărilor clinice.

Ecografia permite recunoașterea fiabilă și precoce a sarcinilor multiple și a corionicității acestora, informații esențiale pentru gestionarea riscurilor și complicațiilor potențiale.

Prin ecografie pot fi identificate patologii curabile ale sarcinii, ceea ce duce uneori la schimbarea gestionării prin orientarea către centre de îngrijire antenatală sau către naștere în centre cu posibilități tehnice și logistice cât mai adaptate.

De asemenea, se pot depista patologii fetale incompatibile cu viața sau incurabile, conform informațiilor medicale cunoscute la momentul și în contextul depistării, cu consecințe asupra deciziilor de îngrijire/terapeutice materno- fetale.

Ecografia nu poate exclude anomaliile cromozomiale și sindroamele genetice. Obiectivele acestei examinări ecografice sunt:

- să confirme făt viu;
- să determine cu acuratețe vârsta gestațională (trimestrul I fiind singura perioadă a sarcinii când acest lucru este posibil);
- să determine numărul feților vii (iar în cazul sarcinilor gemelare să determine corionicitatea și amnionicitatea); - să evalueze anatomia fetală corespunzătoare vârstei gestaționale;
- să evalueze anatomia maternă și anexele sarcinii pentru patologii evidente cu consecințe nefavorabile.

Screening-ul constă în efectuarea ecografiei și determinarea serică a unor metaboliți produși de făt și placentă; valorile obținute pentru acești markeri împreună cu unele date clinice materno (vârsta maternă, vârstă gestațională, greutate, rasă, status diabetic, fumat, fertilizare "in vitro", antecedente de anomalii fetale) numărul feților, date ecografice de anatomie fetală, sunt folosite într-un model matematic complex (realizat cu ajutorul unor programe speciale de calculator) pentru a furniza un risc calculat. Laboratorul stabilește un cut-off (limită) pentru fiecare condiție; obținerea unui risc crescut indică faptul că valoarea obținută depășește cut-off-ul stabilit, dar nu are valoare diagnostică, ci mai degrabă indică oportunitatea efectuării unor investigații suplimentare.

Trisomia 21 (sindromul Down) este o anomalie cromozomială autozomală caracterizată în principal prin retard de creștere uterină, hipotonie musculară, retard mental moderat sau sever. La aproximativ 40% dintre nou-născuții afectați se constată boli cardiace congenitale. Moartea fătului afectat survine în ~ 31% din cazuri. Incidența estimată a sindromului Down în Statele Unite este de 1/750 nou-născuți vii. Riscul de a avea un făt afectat crește cu vârsta maternă.

Trisomia 18 (sindromul Edwards) este o anomalie cromozomială secundară unui cromozom 18 în plus, caracterizată prin retard mental sever, boli congenitale cardiace severe, malformații renale, urechi malformate jos implantate, pumnul încheștat tipic. Un număr necunoscut de cazuri avortează în cursul primului trimestru de sarcină și aproximativ 70% din cazuri avortează spontan în cursul trimestrelor II și III. 30% din cei care se nasc cu trisomie 18 decedează în prima lună de viață și 90% în primul an de viață. Incidența afecțiunii este estimată la 1/6000 nou născuți vii, crescând cu vârsta maternă.

Trisomia 13 (sindromul Patau) este o boală cromozomială autozomală caracterizată prin prezența unui cromozom suplimentar la perechea 13 se caracterizează prin microftalmie, despicătură labio-palatină, polidactilie, anomalii cardiace, cerebrale (ventricul unic, agenezia corpului calos, holoprozencefalie). Majoritatea zigoților sunt eliminați spontan în trimestrul al doilea de sarcină iar 91% dintre copii decedează în primul an de viață. Prevalența sa este estimată la 1/5000 de nașteri.

Defectele de tub neural (anencefalia, spina bifida deschisă și encefalocelul) sunt un grup heterogen de malformații congenitale decurgând dintr-un eșec de fuziune a tubului neural. Anencefalia este aproape întotdeauna fatală la sau în câteva ore de la naștere. Incidența estimată a defectelor de tub neural în Statele Unite este de 1/1300 nou-născuți vii. Din punct de vedere al momentului screening-ului prenatal al anomaliilor cromozomiale și al tipului de markeri folosiți, testele pot fi clasificate astfel:

- screening de trimestrul I, ecografic, serologic sau combinat; **Dublu Test**
- screening de trimestrul al II-lea, ecografic pentru depistarea anomaliilor de organ

Screening-ul în trimestrul I

În 1866 Langdon Down a descris fenotipul pacienților cu trisomie 21 observând că prezintă un deficit de elasticitate al pielii, acesta părând prea mare pentru corp și de asemenea că prezintă un nas mic și facies aplatizat. În 1990 s-a constatat că acest exces de piele poate fi vizualizat ecografic ca o îngroșare a pliului de la nivelul gâtului - translucență nucală la vârsta de trei luni. Acest marker combinat cu vârsta maternă a oferit o bună metodă de screening ajungând la o rată de detecție a sindromului Down de 75%. După ce s-au adăugat testului screening free beta-hCG și PAPP-A a crescut rata de detecție la 85-90%, iar odată cu luarea în calcul și a osului nazal detecția cazurilor de Trisomie 21 a ajuns la 95%

Screening-ul efectuat în primul trimestru de sarcină oferă posibilitatea unei evaluări precoc și, în cazul unor rezultate pozitive, opțiunea unui diagnostic precoc printr-un examen citogenetic efectuat din vilozitățile coriale.

Dublul test include:

- determinarea markerilor serici PAPP-A și free beta-HCG
- ecografie
- poate fi efectuat în intervalul **11 săptămâni – 13 săptămâni + 6 zile**

PAPP-A (proteina plasmatică asociată sarcinii) este o glicoproteină derivată din placentă. Scăderea concentrației PAPP-A în cursul sarcinii este asociată cu anomalii cromozomiale ale fătului: trisomie 21, 18, 13, sindrom Turner, triploidie de origine paternă, triploidie de origine maternă.

Free beta-HCG subunitatea beta liberă a HCG – este considerată a fi un marker mai relevant decât molecula de HCG intact în trimestrul I de sarcină. Valori crescute se întâlnesc în sarcinile asociate cu sindrom Down, în triploidia de origine paternă. În sindromul Turner nivelul de free beta-HCG este normal. În prezenta trisomiei 18 sau 13 precum și a triploidiei de origine maternă concentrațiile de free beta-HCG sunt considerabil scăzute.

Elemente ecografice evaluate în cadrul dublului test sunt:

- translucența nucală (TN), dimensiunea (normal < 3.5mm)
- osul nazal – prezența sau absența lui
- ductul venos – unda A pozitivă sau negativă și PI (indicele de pulsilitate)
- valva tricuspidă – prezența sau absența regurgitării.
- Morfologia fetală completă

Pentru evaluarea markerilor ecografici au fost descrise incidențe standard, pentru a elimina subiectivitatea evaluării de către practicieni.

Testul Prenatal Non Invaziv (TPNI)

Limitările TPNI : Proba este analizata doar pentru aneuploidiile cromozomilor 21, 18, 13, X sau Y. Nu detectează aneuploidiile pentru alți cromozomi, alte anomalii cromozomiale incluzând mozaicismul pentru cromozomii 21, 18, 13, X sau Y, anomaliile moleculare sau congenitale incluzând defecte ale tubului neural. Rezultatele pot să fie neconcludente pentru sarcinile cu anomalii cromozomiale sexuale ale mamei.

Screening în trimestrul II

Examinarea ecografică de screening pentru anomalii în sarcină în trimestrul 2, trebuie să cuprindă:

- **Confirmarea viabilității fetale**
- **Evaluarea anatomiei sarcinii:**

Creierul fetal - secțiunea talamică: ecoul median, cavum septum pellucidi, ventriculii cerebrali, plexurile coroide, talamus; secțiunea fosei cerebrale posterioare: emisfere cerebeloase, vermis, cisterna magna, pliu nucal, formațiuni occipitale posterior

Fața fetală - profilul fetal, osul nazal, nări, buze (în special buza superioară), orbite.

Gâtul fetal - tegument, zona subcutană, anterior, lateral și posterior cu absența formațiunilor tumorale sau chistice.

Coloana vertebrală - se examinează curbura și structura, integritatea tegumentară la nivelul coloanei (mai ales lombo-sacrat).

Toracele fetal - forma toracelui cu coastele, plămânii, delimitarea toraco-abdominală.

Cordul fetal - se apreciază situsul și unghiul axului cardiac în raport cu axul antero-posterior toracic, imaginea de 4 camere, originea vaselor mari cu tractul de ejecție aortic (LVOT) și tractul de ejecție pulmonar (RVOT)

Abdomenul fetal - peretele abdominal anterior, inserția abdominală a cordonului ombilical, stomacul - poziție stânga subdiafragmatic, ficatul, aspectul anselor intestinale, vezica urinară, ambii rinichi.

Pentru evaluarea vârstei gestaționale și a dezvoltării fetale se măsoară circumferința abdominală AC.

Membrele - bilateral: prezența oaselor lungi: femur, tibia, fibula, humerus, ulna, radius, forma și ecogenitatea oaselor și fără asimetrii evidente, prezența mâinilor și picioarelor, mișcarea articulațiilor - flexie și extensie. Pentru evaluarea vârstei gestaționale și a dezvoltării fetale se măsoară lungimea diafizei femurale FL

Organele genitale externe - aspectul caracteristic normal vulvă sau scrot și penis.

Se precizează fenotip feminin sau masculin doar dacă părinții doresc să cunoască sexul fătului.

În cazul în care părinții nu solicită precizarea sexului fetal se precizează doar aspectul normal al organelor genitale externe.

Anexele fetale localizare placentei, structura ei, cordonul ombilical – normal 3 vase, cantitatea de lichid amniotic

Colul uterin (preferabil examinat transvaginal pentru pacientele cu antecedente de naștere prematură / avort în trimestrul al doilea prin incompetență cervicală). Se măsoară lungimea canalului cervical în mm.

Medicamentele și sarcina

Sarcina este un eveniment natural care include o serie de modificări fiziologice:

- creșterea cantității totale de lichid în corp (aproximativ 8 l);
- creșterea greutateii și a grăsimii totale din corp (3-4 kg), prin urmare, medicamentele rămân mai mult timp în organism;
- crește filtrarea glomerulară (50%) – crește volumul urinii, scad creatinina și azotul sanguin, dar în același timp scade tonusul ureteral care poate produce stază, schimbarea compoziției urinii;
- crește volumul sanguin (50%), ca urmare crește volumul de distribuție a medicamentelor și $T_{1/2}$; crește cantitatea de proteine plasmatice;
- crește competiția pentru locurile de legare a proteinelor (ca urmare a creșterii nivelului plasmatic al estrogenilor progesteronului, trigliceridelor fosfolipidelor și colesterolului);
- scad tonusul și motilitatea gastrointestinală (ca urmare, crește absorbția medicamentelor);
- scade concentrația de albumine plasmatice.

Ca urmare a modificării contextului fiziologic, regulile farmacologice se aplică diferit în cazul sarcinii, alăptării și nou-născutului.

Multe din medicamentele administrate gravidelor pot traversa placenta și pot afecta embrionul și fătul prin efectele teratogenice și embriotoxice.

Placenta - barieră?

Placenta nu reprezintă o barieră fizică și, ca urmare, o mare parte din substanțe o traversează.

Traversarea prin placenta și efectul asupra fătului este dat de mai mulți factori:

- stadiul de dezvoltare fetal și placentar la momentul expunerii la medicament;
- proprietățile fizico-chimice ale medicamentului;
- cantitatea de medicament care traversează placenta și cantitatea care ajunge la făt;
- durata expunerii la medicament;
- distribuția în diferite țesuturi ale fătului;
- folosirea medicamentelor în combinație.

Dintre proprietățile fizico-chimice, mărimea moleculei și liposolubilitatea joacă un rol important în traversarea placentei. Medicamentele liposolubile traversează rapid placenta și produc, tot atât de repede, efecte la făt (ex.: tiopentalul), în timp ce moleculele puternic ionizate traversează lent placenta și se regăsesc în concentrații minime la făt (ex.: succinilcolina și tubocurarina, se utilizează în operațiile cezariene). Permeabilitatea placentei pe criteriul liposolubilității este relativă, deoarece gradientul de concentrație materno-fetal este atins de compuși puternic ionizați ce traversează placenta (ex.: salicilatii). Mărimea moleculei influențează trecerea prin placenta. Pe acest criteriu se preferă utilizarea heparinei în sarcină, deoarece are molecula mare și este incapabilă să traverseze placenta.

Riscul medicației în sarcină

Există o clasificare care atribuie un grad de risc fiecărui medicament.

Există cinci grade de risc:

- **A** - studiile controlate la femei nu au demonstrat risc pentru făt pe toata durata sarcinii;
- **B** - studiile pe animale nu au demonstrat risc fetal, dar nu există studii controlate la femei;

- **C** - studiile controlate pe animale au demonstrat efecte secundare la făt. Medicamentele din aceasta grupă se administrează când beneficiul potențial justifică riscul;
- **D** - studiile pe animale au demonstrat existența riscului fetal, dar beneficiul poate fi acceptabil.
- **X** - studiile au demonstrat riscul apariției de anomalii fetale și ca urmare sunt contraindicate la gravide sau femei care intenționează să rămână însărcinate ulterior. Prospectul medicamentelor trebuie să conțină un semn de atenționare. Contraindicația trebuie obligatoriu să fie inclusă în prospect. Din cauza lipsei datelor, marea majoritate a medicamentelor sunt incluse în gradul de risc C.

Medicamente cu efecte secundare la făt

Aminoglicozide: dau tulburări ale nervului vestibular și auditiv. Există un risc mare (trimestrele de risc 2, 3) pentru streptomycină. Pentru gentamicină și tobramicină, riscul este mai redus (în caz de administrare, se recomandă monitorizare).

Antidepresive triciclice: dau tahicardie, iritabilitate și spasme musculare la nou-născut. Sindrom de abstenență a fost raportat la clomipramină, desipramină și imipramină. La clomipramină au fost semnalate letargie, cianoză și hipotermie. Antidepresive (IRSS) Grad de risc B? (C) Există toxicitate la escitalopram și paroxetin. Sindrom de abstenență la fluoxetin și paroxetin. Antidepresivele IMAO se evită pe tot parcursul sarcinii.

Antiepileptice: au grad de risc (D) (1,3). Se evită pe tot parcursul sarcinii. Fenitoina produce sindrom hidantoinic fetal, fisuri palatine, anomalii cardiace. Se folosește doar pentru controlul episoadelor convulsive, în doze mici. Acidul valproic poate provoca spina bifida, malformații ale degetelor, cardiovasculare, orofaringiene. Carbamazepina poate produce spina bifida, malformații cardiace. În cazul în care nu se poate renunța la anticonvulsivant, se alege un singur medicament în doza cea mai mică. Se suplimentează cu acid folic, 5 mg/24 de ore, înainte de instalarea sarcinii. Barbituricele pot produce sindrom de abstenență. Antiepilepticele inductoare enzimatic (carbamazepina, fenitoina, fenitoina, fenobarbitalul, primidona, etosuximida) se asociază începând din săptămâna a 36-a cu fitomenadiona 20 mg/24 de ore.

Anticoagulante orale: au grad de risc (X) (1,2,3). Au fost semnalate malformații congenitale, hemoragie fetală și neonatală. Se recomandă înlocuirea lor cu heparine cu greutate moleculară mai mare de 1.000.

Antiinflamatoare nesteroidiene: au grad de risc (3) (B→D). Nu se recomandă utilizarea lor. Ketoprofenul este contraindicat pe tot parcursul sarcinii. Ibuprofenul (B) prezintă risc crescut la termen. Utilizarea frecventă duce la închiderea intrauterină a ductului arterial și hipertensiune pulmonară. Aspirina interferează cu funcția plachetară și determină apariția hemoragiei, întârzie instalarea travaliului și prelungeste durata acestuia. Utilizarea în doze analgezice este contraindicată, în doze mici se utilizează în siguranță în prevenția preeclampsiei. În ceea ce privește coxibii, se evită utilizarea acestora.

Antihistaminice: grad de risc (C). Nu există date care pun în evidență efecte teratogene. Totuși, producătorii nu recomandă utilizarea cetirizinei, hidroxizinei, ketotifenului, mizolastinei și difenhidraminei.

Antidiabetice: grad de risc (C) (1,2,3). Nu se folosesc pe întreaga perioadă a sarcinii. Se recomandă substituirea lor cu insulina (monitorizare atentă). Ultimele studii arată că unele antidiabetice orale (metforminul) sunt sigure în sarcină.

Antitumorale: grad de risc (D). Au efecte teratogene și nu se recomandă utilizarea lor în special în trimestrul I. Se recomandă măsuri contraceptive pe durata terapiei și după atât cât

este necesar. De exemplu, la ciclofosfamida 3 luni, la ifosfamida 6 luni. Metodele contraceptive se recomandă atât la femei, cât și la bărbați.

Antiretrovirale: nu se cunoaște potențialul teratogen al antiretroviralilor. Tratatamentul nu se întrerupe, ci se aplică sub atentă supraveghere. Utilizarea medicamentelor în asociere reprezintă terapia optimă pentru mamă și scade riscul de transmisie la făt.

Antipsihoticele: grad de risc (C) (3). Nu se recomandă utilizarea lor. Au fost semnalate, ocazional, efecte extrapiramidale.

Analgezice opioide: grad de risc (C→D) (3). Dau depresie respiratorie, sindrom de abstinenta.

Antiinfecțioase: penicilinele, cefalosporinele, eritromicina baze sunt considerate sigure. Tuberculostaticele se folosesc în schema standard. Nitrofurantoinul nu se folosește în trimestrul 3 (hemoliza). Chinolonele dau artropatie, iar cloramfenicolul, tetraciclinele, tigecilinele sunt contraindicate.

Vancomicina, teicoplaninul, linezolidul se utilizează cu precauție. Pentru vancomicina se recomandă monitorizare. Carbapenemele se evită în sarcină.

Benzodiazepine: grad de risc (D) (3). Se utilizează numai atunci când există indicații clare. Doze mari utilizate în trimestrul 3 sau la naștere pot produce hipotonie, hipotermie și depresie respiratorie. Temazepamul a fost folosit în cazuri de insomnie severă.

Betablocantele: grad de risc (C). Afectează creșterea fătului, bradicardie și hipoglicemie. Labetalolul se recomandă în preeclampsie și în criza hipertensivă din sarcină.

Corticosteroizii: se recomandă ca administrare, ținând cont de raportul beneficiu/ risc (ex.: astmul). Betametazona, dexametazona traversează placenta, în timp ce 88% din prednisolon este inactivat la trecerea prin placenta.

Diureticele: grad de risc (1,3) (C,D). Nu se recomandă. Acetazolamida și tioramida au prezentat toxicitate în studiile pe animale. Tiazidele pot produce trombocitopenie.

Inhibitori ai enzimei de conversie: grad de risc (1,2,3). Se evită. Excepție face criza hipertensivă.

Imunosupresoarele: nu se întrerupe tratamentul cu imunosupresoare. Se aplică sub atentă supraveghere. Experiența există cu azatioprina care nu s-a dovedit a fi teratogenic. Au fost semnalate avorturi spontane, nașteri premature, în special în cazul asocierii cu corticosteroizi. Producătorii nu recomandă folosirea micofenolatului și tacrolimusului. Ciclosporina este asemănătoare cu azatioprina, dar experiența cu aceasta este redusă.

Hormoni: grad de risc (X). Estrogenii produc feminizarea fătului de sex masculin, malformații uterine, malformații ale tractului genitor-urinar la fătul masculin, adenocarcinomatoza. Steroizii androgeni masculinizează fătul feminin. Izotretinoinul, etretinatul produc malformații craniene, avort spontan.