

Embolia pulmonară maternă în sarcină și lăuzie

Maternal pulmonary embolia during pregnancy and puerperium

BA Riga, Edwige De Campos, Mathias Widode, Keith Fade

C.H.C., France

Abstract

Pulmonary embolia during pregnancy and post partum represent one of the causes of maternal mortality during this period. It is estimated that the risk of thromboembolic disease during pregnancy is 1 : 1000 to 1 : 2000 pregnancies. This is explained by the changes in the physiology and biology of coagulation factors and fibrinolysis. The risk is increased in women aged more than 35, the presence of a past history of thromboembolic disease, hereditary or acquired thrombophilia or delivery by caesarean section. The diagnosis should be confirmed with the same rigor as outside pregnancy. No diagnostic examination is contraindicated in those pregnant, but the diagnostic strategy should be in favor of non-invasive

examinations with ultrasonic venography of the lower limbs and/or pulmonary scintigraphy being the investigations of choice.

The treatment of pulmonary embolia during pregnancy rests on heparin, coumarin being strictly contraindicated due to the risk of fetal malformation. Low molecular weight heparin is not currently used during pregnancy but initial data in the literature suggests that they may be used during pregnancy without increased risk compared to non-fractionated heparin.

The indications for anticoagulant prophylaxis remains poorly characterized.

Keywords: Pulmonary emboli, Pregnancy, Venous thrombosis, Thrombophilia

Embolia pulmonară (EP) în sarcină și post-partum reprezintă una din cauzele de mortalitate maternă în această perioadă.

Diagnosticul EP trebuie certificat cu aceeași rapiditate și acuratețe ca și în afara sarcinii, toate investigațiile cu viză diagnostică fiind (cel puțin din punct de vedere teoretic) realizabile la femeia însărcinată.

Strategia diagnostică trebuie să țină seama de eventualele efecte secundare pe care le pot avea aceste investigații asupra fătului (radiații, injecții cu substanțe ce conțin iod).

Tratamentul EP în cursul sarcinii se bazează pe utilizarea heparinei cu masă moleculară mare (heparina nefracționată).

Cu toate acestea, studii recente susțin ideea utilizării heparinei cu masă moleculară mică la femeia însărcinată.

Antivitaminele K (substanțele cumarini-ce) nu sunt folosite în tratamentul bolii tromboembolice venoase în sarcina datorită riscului crescut de embriopatii și fetopatii pe care le pot genera.

În ceea ce privește tratamentul profilactic, acesta este prost codificat în patologia obstetricală, ca urmare a dificultății de a realiza studii în acest sens la femeia gravidă.

Epidemiologie

Frecvența bolii tromboembolice în sarcină și post-partum

Intr-un studiu american realizat de KAUNITZ, HUGHES, GRIMES pe 2475 de decese materne, autorii au constatat că EP reprezintă una din primele cauze de mortalitate maternă. EP este responsabilă de 11% din decese⁽¹⁾. Un studiu mai recent raportează un nivel de mortalita-

te maternă cauzat de boala tromboembolică de la 10 la 100.000 de nașteri, EP fiind a doua cauză de deces⁽²⁾.

Incidența reală a trombozelor venoase profunde și a EP non-fatale în cursul sarcinii și a perioadei de post-partum este prost cunoscută. Acest lucru se datorează imposibilității de a realiza studii epidemiologice la femeia gravidă care să deceleze în mod sistematic o tromboză venoasă profundă cu ajutorul testelor cu fibrinogen marcat sau al flebografiei. Rezultatele publicate în literatură referitoare la incidența bolii tromboembolice în cursul sarcinii sunt variabile în funcție de populația studiată (număr de gravide, risc crescut în anumite maternități) și de mijloacele diagnostice utilizate (numai diagnostic clinic sau/și confirmare printr-un examen complementar). Totuși, 2 studii au evaluat frecvența bolii

tromboembolice în cursul sarcinii, flebita fiind confirmată în mod sistematic prin flebografie în caz de suspiciune clinică^(3,4): în primul studiu, frecvența flebitelor este estimată la 0,01/1.000 în cursul sarcinii și 0,6/1.000 în perioada de post-partum. Al doilea studiu raportează o incidență a flebitelor de 0,8/1.000 în sarcină. Alte studii în care evaluarea diagnostică a bolii tromboembolice este mai puțin riguroasă raportează incidențe variabile de 0,5/2.000 de nașteri, mergând până la 5/2.000 de nașteri atunci când diagnosticul este realizat doar prin metode clinice^(5,6,7).

În general, se consideră că frecvența bolii tromboembolice în cursul sarcinii și a perioadei post-partum este de 1/1.000 de sarcini, respectiv 1/2.000 de sarcini.

Studii recente raportează o frecvență a bolii tromboembolice mai mare antepartum decât în postpartum. Această repartiție a frecvenței se poate explica în parte prin mobilizarea precoce după naștere și o utilizare mai frecventă a profilaxiei în post-partum, în particular după nașterea prin operația cezariană (figura 1)^(9,10).

În cursul sarcinii, trombozele venoase profunde (TVP) apar mai frecvent la membrul inferior stâng din cauza compresiei venei iliace stângi de artera iliacă și uterul gravid^(3,8).

Ele survin în orice moment al sarcinii cu un maximum de frecvență în al doilea trimestru: 25% din TVP apar în primul trimestru, 50% din TVP în al doilea trimestru, iar restul de 30% survin în al treilea trimestru.

De aceea, atunci când este necesară profilaxia bolii tromboembolice în cursul sarcinii, aceasta trebuie realizată încă de la debutul sarcinii.

Fiziopatologie

Sarcina și nașterea reunesc elementele constitutive ale triadei lui Virchow, acestea fiind la originea fenomenelor bolii tromboembolice: modificări ale sistemului coagulării, alterarea fluxului venos și traumatismul posibil al venelor în cursul nașterii.

Modificări ale coagulării și fibrinolizei în cursul sarcinii

În cursul sarcinii normale se produc numeroase modificări ale sistemului

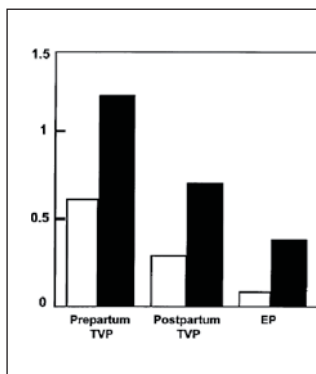


Figura 1. Incidența bolii tromboembolice în cursul sarcinii, evaluată pe un număr de 645.663 de sarcini, studiate în ansamblul maternităților din Scoția între anii 1983 și 1993⁽⁹⁾

TVP = tromboză venoasă profundă

EP = embolie pulmonară

Coloana albă = vârsta sub 35 de ani

Coloana neagră = vârsta peste 35 de ani

Ordonata = incidența la 1.000 de sarcini (0,5/1/1,5)

coagulării și ale fibrinolizei care induc o stare protrombotică. Aceste modificări sunt mult mai intense către sfârșitul sarcinii și în perioada de post-partum imediat.

Revenirea la normal se face în general în 2-4 săptămâni după naștere. Se produce o creștere semnificativă a factorilor de coagulare I, V, VII, VIII, IX, X, XII și a factorului Willebrand.

Anticoagulantele fiziologice - proteina C și antitrombina rămân în general neschimbate în cursul sarcinii, în timp ce proteina S își diminuează valorile⁽¹¹⁾.

Deși proteina C rămâne la valori normale în cursul sarcinii a fost descrisă apariția unei rezistente la proteina C activată fără mutația factorului V⁽¹²⁾.

Activitatea fibrinolitică este de asemenea diminuată, cu o revenire rapidă la normal după naștere, deoarece placenta secretă cantități crescute de inhibitori ai substanțelor care activează plasminogenul (PAI 1 și PAI 2).

Modificări ale sistemului venos

Macklon și colaboratorii⁽¹³⁾ au descris, prin intermediul unui studiu Doppler, modificările venoase în cursul sarcinii: există o diminuare a fluxului sangvin venos încă de la debutul celui de-al doilea trimestru, cu o scădere maximă la 34 de săptămâni și revenirea la normal la aproximativ 6 săptămâni după naștere. De asemenea, există o creștere a diametrului venelor gambelor, mai importantă de partea stângă.

Factori de risc

Vârsta peste 35 de ani dublează riscul de boală tromboembolică conform unui studiu englez efectuat în toate

maternitățile din Scoția între 1983 și 1992 (figurile 1 și 2)⁽⁹⁾.

O naștere prin cezariană multiplică de 3 ori riscul de flebită în post-partum în raport cu o naștere pe cale vaginală (figura 2)⁽⁹⁾.

În studii retrospective, pacientele cu antecedente de tromboză venoasă au un risc estimat de recidivă de 12% până la 15%⁽¹⁴⁾.

Totuși, singurul studiu prospectiv publicat⁽¹⁵⁾ raportează absența trombozei venoase în cursul sarcinii la un număr de 60 de femei care aveau antecedente de boală tromboembolică și care nu au beneficiat de un tratament anticoagulant profilactic.

Repausul la pat în cursul sarcinii este un factor de risc general admis, deși nici un studiu nu a demonstrat acest lucru ca adevărat, mai ales că repausul la pat este frecvent în cazul sarcinilor care prezintă complicații⁽⁹⁾.

Obezitatea determină creșterea stazei venoase și se regăsește ca factor de risc în anchetele epidemiologice engleze asupra deceselor materne.

De asemenea, orice intervenție chirurgicală în cursul sarcinii reprezintă un factor de risc, ca și hipertensiunea indusă de sarcină, drepanocitoza, deshidratarea⁽⁵⁾.

Trombofilia congenitală

✗ Deficitul de antitrombină

Mai multe studii estimează riscul de tromboză venoasă în sarcină și postpartum al femeilor cu deficit de antitrombină în jurul a 30-40%^(16, 17, 18, 19, 20). Cu toate că aceste studii sunt retrospective și evaluează riscul la paciente selecționate, pentru că toate gravidele aparțin unor familii de subiecți cu deficit simptomatic de antitrombină, se consideră că aceste femei prezintă un risc crescut de tromboză venoasă

în sarcină și se justifică un tratament profilactic.

✗ Deficitul de proteină C și proteină S

În caz de deficit de proteină C sau proteină S, aceleași studii retrospective^(16, 17, 18, 19, 20) raportează o incidență mai scăzută a trombozei venoase în sarcină comparativ cu perioada post-partum, în care incidența este mai crescută: riscul este estimat între 0,7% în sarcină și 20% în post-partum.

✗ Mutația factorului V (V Leiden)

Gravidele purtătoare ale mutației factorului V au un risc de tromboză venoasă aproape similar cu cele purtătoare de un deficit de proteină C sau proteină S⁽¹⁷⁾ sau chiar superior⁽²¹⁾. Riscul pare mai crescut în post-partum decât în sarcină. Existența unei mutații homozigote determină un risc crescut.

✗ Mutația factorului II

Mutația factorului II și riscul său trombogen în cursul sarcinii nu sunt încă evaluate.

În cursul strategiei unui tratament anticoagulant profilactic în sarcină și post-partum la o femeie care prezintă anomalii congenitale ale sistemului coagulării trebuie ținut seama întotdeauna de factorii asociați: vârsta peste 35 de ani, repausul la pat, existența în antecedente a unei cezariene, precum și antecedente personale de boală tromboembolică. Asocierea mai multor factori majorează riscul.

Trombofilia dobândită: anticorpi antifosfolipidici

Prezența anticorpilor antifosfolipidici constituie un risc unanim recunoscut de tromboză venoasă, dar și arterială, precum și de moarte fetală. Atunci când există antecedente de tromboză, femeile sunt de obicei sub tratament anticoagulant pe termen lung, pentru că riscul de recidiva este crescut, peste 20%, chiar și în absența sarcinii⁽²²⁾. La femeile purtătoare de anticorpi antifosfolipidici fără antecedente de tromboză sau moarte fetală, riscul de boală tromboembolică venoasă în sarcină și post-partum este dificil de evaluat^(23, 24).

Diagnostic

În cursul sarcinii, embolia pulmonară trebuie confirmată sau infirmată ca la oricare alt pacient. Din neferici-

re, investigațiile cu viză diagnostică prezintă riscuri potențiale pentru embrion și făt și din acest motiv embolia pulmonară este frecvent supradagnosticată sau subdiagnosticată. Realizarea doar a unui diagnostic clinic în caz de suspiciune de boală tromboembolică determină riscuri inerente ale tratamentului anticoagulant la femeia gravidă. În fapt, toate examenele cu viză diagnostică sunt realizabile la femeia gravidă, utilizând numai investigațiile cele mai puțin invazive pentru embrion/făt.

Semne clinice

Semnele clinice nu sunt specifice în formele minore ale bolii. Dificultatea este crescută și de prezența anumitor semne care pot evoca o embolie pulmonară, dar există în mod fiziologic la femeia gravidă: dispneea accentuată în trimestrul III, aproape de termen (prin ascensionarea uterului și transformarea respirației din tipul toracic în tipul abdominal), creșterea de volum a membrilor inferioare (prin prezența edemelor declive).

În mod clasic, la femeia gravidă (75% din cazuri) este descrisă o senzație de dispnee fiziologică, determinată de hiperventilație, cu debut în primul sau al doilea trimestru, moderată ca intensitate, permițând realizarea activităților cotidiene. Mecanismul de apariție nu este definitiv stabilit, dar se pare că este legat în mare parte de nivelul ridicat de progesteron care acționează asupra centrilor respiratori^(25, 26).

Examenе complementare în scop diagnostic: risc potențial de iradiere a embrionului/fătului

Riscurile potențiale ale iradierii fetale in utero sunt duble: risc oncogenic (creșterea frecvenței leucemiei și a cancerului indus la copil) și risc teratogenic (malformațiile fetale pot surveni în orice moment al sarcinii: microcefalie, iar după naștere poate apărea întârzierea psihomotorie). Numeroase studii retrospective și studii caz control realizate pe mai multe mii de cazuri susțin că riscul de leucemie și cancer (induse de iradierea in utero) nu este crescut semnificativ în cazul unei iradieri mai mici de 1 Rad. Riscul

de malformații fetale nu este crescut în cazul unei iradieri mai mici de 5 Rad. Diagnosticul EP utilizând investigațiile radiologice moderne se poate realiza fără a depăși o iradiere a fătului mai mare de 0,5 Rad⁽²⁷⁾. Reamintim că doza maximă de radiații admisă pentru o femeie însărcinată care face parte dintr-un personal expus radiațiilor este de 0,5 Rad și că o întrerupere de sarcină este indicată la un nivel de iradiere mai mare de 10 Rad.

Investigații diagnostice complementare: riscuri potențiale pentru făt în cazul utilizării iodului

Tiroida fetală este funcțională începând din a 20-a săptămână de sarcină. Injecția cu iod la femeia gravidă începând cu această vârstă de sarcină determină creșterea riscului de hipotiroidie neonatală, deoarece se produce trecerea transplacentară a produșilor de contrast care conțin iod. Studii recente susțin absența riscului de hipotiroidie neonatală în cazul utilizării unei doze mai mici de 60 ml și recomandă dozarea sistematică a hormonilor tiroidieni la nou-născut⁽²⁸⁾. De menționat că se utilizează injectarea a 60 ml substanță de contrast iodată în cazul unei flebografii unilaterale, 40 ml pentru o angiografie pulmonară digitală și aproximativ 200 ml în investigația angioscanner spiralat.

Strategii diagnostice

✗ Suspiciune EP minoră

Radiografia toracică de față cu abdomenul protejat este întotdeauna necesară. Deși este puțin specifică în diagnosticul EP, scopul ei esențial este de a realiza diagnosticul diferențial: embolie amniotică, pneumotorax, pneumopatie infecțioasă.

Ecografia Doppler a venelor membrilor inferioare reprezintă un examen complementar, neinvaziv. Dacă arată o tromboză venoasă profundă, se admite existența unei boli tromboembolice care justifică realizarea unei strategii terapeutice anticoagulante. Din contră, dacă nu evidențiază nici un proces de flebită, nu se poate exclude o EP. Criteriile de pozitivitate rămân foarte stricte: absența compresibilității unui segment venos, cu eventuala vizualiza-

Tipul investigației radiologice	Doza de radiații absorbită de făt
Radiografie toracică	<1 mRad
Angiografie pulmonară prin abord brahial	0,02 Rad
Flebografia membrelor inferioare	
- unilaterală, abdomen protejat	0,05 Rad
- unilaterală, abdomen neprotejat	0,3 Rad
Scintigrafie pulmonară (perfuzie)	0,01-0,02 Rad
Scintigrafie pulmonară (ventilație)	<0,01 Rad
Angioscaner spiralat toracic	?

re a unui trombus. Cu toate acestea, în timpul sarcinii, venele iliace sunt frecvent dificil de examinat și trebuie ținut seama de faptul că la femeia gravidă se produce (în mod fiziologic) o creștere a diametrului venos și o scădere a fluxului sangvin venos.

Nu este recomandată realizarea unei flebografii când sunt prezente semne

de suspiciune ale EP pentru că acest examen este invaziv și nu permite eliminarea diagnosticului de EP în cazul în care flebografia este normală.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), realizată pentru detectarea unei tromboze venoase profunde, este un examen neinvaziv, fără riscuri pentru făt și valoros din punct de vedere

diagnostic, în special pentru vizualizarea venei cave inferioare. Disponibilitatea sa scăzută îi limitează însă utilizarea.

În cazul unei ecografii venoase a membrelor inferioare cu aspecte normale, trebuie realizată o scintigrafie pulmonară: scintigrafie - perfuzie în caz de radiografie toracică normală

La Cluj s-a inaugurat prima banca de celule stem din România

Clujul este, începând cu luna iulie, primul oraș din România care beneficiază de o bancă privată de sânge placentar. Prin intermediul acestui sistem, femeile însărcinate pot depozita celulele stem aflate în cordonul ombilical, ca o măsură de precauție pentru eventualele boli ce ar putea afecta starea de sănătate a propriilor copii. În România, prima companie autorizată să ofere servicii „private banking” de sânge placentar a fost Cord Blood Center Ro. Potrivit conceptului de „privat banking”, orice viitoare mamă poate apela, contra cost, la recoltarea de sânge placentar care va fi depozitat în regim privat, dreptul de proprietate pastrându-se pe întreaga durată de viață a copilului.

Datorită obiectului său de activitate, banca se subordonează normelor și legislației în domeniul transplantului și a primit toate autorizările de funcționare din partea instituțiilor din România abilitate să certifice astfel de unități medicale: Agenția Națională de Transplant, Agenția pentru Sănătate Publică, Colegiul Medicilor din România. Mai mult, banca funcționează conform standardelor în vigoare în țările Uniunii Europene.

În Europa, sângele placentar este stocat nu doar în regim de bancă privată, ci și de bancă publică. Bancile publice oferă posibilitatea mamicilor de a dona sângele placentar, care va fi procesat și stocat, aparținând într-un registru public. De el pot profita toți cei care se află pe listele de așteptare pentru un transplant hematopoetic, fiind o șansă reală pentru bolnavii de leucemie.

Trebuie subliniat faptul că, dincolo de serviciul de prelevare a sangelui placentar în sistem privat pe care îl oferă Cord Blood Center tuturor familiilor interesate, există și o latură socială pe care o îmbracă activitatea CBC Laboratories: în cazul în care în familiile care au apelat la această procedură există un copil bolnav de leucemie, limfom sau altă boală malignă și se dorește prelevarea de sânge placentar pentru cel de-al doilea copil, procedura de recoltare se face în mod gratuit.

De asemenea, grefele de transplant la care s-a renunțat din diverse motive, devin bunuri publice, gratuite, la care au acces toți cetățenii români, prin intermediul Fundației Eurocord România care administrează un registru public de sânge placentar.

Celulele stem, recoltate în prealabil din cordonul ombilical în momentul nasterii, pot fi folosite cu succes la tratarea a peste 70 de boli ce pot apărea de-a lungul vieții individului, marea lor majoritate fiind boli sanguine. 30 de secunde durează recoltarea sângelui placentar de la o pacientă, dacă procedura este executată de către un bun recoltator. În cazul unuia cu mai puțină experiență, procedura poate dura maxim 3 minute. Mamicile interesate ar trebui să știe că momentul ideal pentru a demara procedurile necesare îl reprezintă perioada cuprinsă între luna a șasea și a șaptea de sarcină, astfel încât formalitățile necesare (printre care și un contract care asigură cadrul legal pentru recoltarea sângelui placentar) să fie gata în momentul nasterii, când trebuie prelevată proba.

Peste 3000 de unități de sânge placentar provenite din România au fost depozitate până acum în banca de celule stem din Slovacia, printre clienții Cord Blood Center numărându-se foarte mulți reprezentanți ai lumii artistice care au ales apeleze la această procedură.

Informații suplimentare pot fi obținute la tel 0264/444.442 sau accesând www.cordcenter.ro

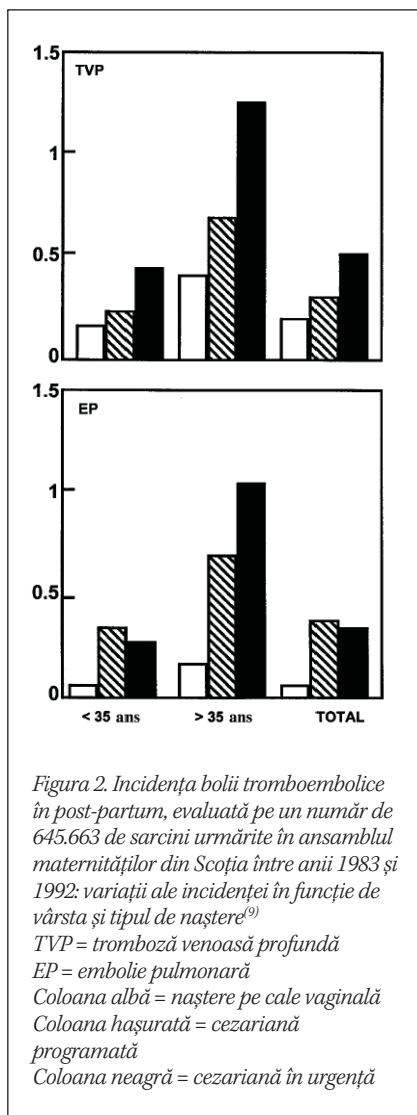


Figura 2. Incidența bolii tromboembolice în post-partum, evaluată pe un număr de 645.663 de sarcini urmărite în ansamblul maternităților din Scoția între anii 1983 și 1992: variații ale incidenței în funcție de vârsta și tipul de naștere⁽⁹⁾

TVP = tromboză venoasă profundă
EP = embolie pulmonară
Coloana albă = naștere pe cale vaginală
Coloana hașurată = cezariană programată
Coloana neagră = cezariană în urgență

sau scintigrafie - ventilație - perfuzie în caz de radiografie toracică anormală. Diagnosticul de EP se bazează pe criteriile PIOPED: minimum 2 defecte segmentare de perfuzie cu ventilație normală. EP este exclusă în caz de scintigrafie - perfuzie normală⁽²⁹⁾.

În alte situații se poate realiza o angiografie pulmonară: trebuie efectuate cât mai puține incidențe posibile, centrate pe anomaliile scintigrafice, alegând împreună cu medicul radiolog incidența care va fi cea mai performantă. De exemplu, în cazul unui defect izolat de perfuzie a segmentului postero-bazal al lobului inferior, va fi realizată o singură incidență de profil centrată pe lobul inferior; imediat ce un trombus este vizualizat pe una din aceste incidențe, este inutil să se realizeze alte clișee.

Utilitatea dozării plasmatice a D-dimerilor pentru diagnosticul EP în sarcină

În afara sarcinii, utilitatea dozării plasmatice a D-dimerilor (prin tehnica ELISA) în cadrul strategiei diagnostice a fost evaluată: o valoare mai mică sau egală cu 500 ng/ml permite excluderea EP cu o valoare predictivă negativă de 98%. O valoare mai mare de 500 ng/ml nu are nici un fel de specificitate pentru diagnosticul de EP.

În sarcină se produce o creștere fiziologică a D-dimerilor^(31,32) cel mai frecvent începând din al doilea trimestru. Posibilitatea de a utiliza o valoare-limită pentru a elimina o EP în sarcină nu a fost încă evaluată. În post-partum, D-dimerii plasmatice sunt de asemenea crescuți. Dacă dozarea lor are valori normale (mai mici sau egale cu 500 ng/ml), se poate exclude boala tromboembolică acută cu aceeași fiabilitate ca în afara sarcinii.

Angioscanner-ul spiralat pentru diagnosticul EP în sarcină

Majoritatea autorilor consideră că angioscanner-ul afirmă diagnosticul EP dacă vizualizează trombi în arterele tronculare, lobare sau segmentare. Vizualizarea unui trombus izolat la nivelul unei artere subsegmentare nu este suficientă pentru diagnosticul EP. De asemenea, examenul angioscanner normal nu permite excluderea EP⁽³³⁾. În plus, angioscanner-ul spiralat este un examen invaziv care produce o iradiere a fătului încă insuficient evaluată medical.

✗ Suspiciune EP gravă

În cazul suspiciunii EP gravă trebuie căutate în mod sistematic semnele clinice: insuficiență cardiacă dreaptă (turgescența jugulară, reflux hepatojugular), tahicardie, sincopă, scăderea debitului cerebral. Starea de șoc manifest este expresia unei EP grave, potențial mortală, cu evoluție rapidă. Trebuie reamintit faptul că poate exista o turgescență jugulară fiziologică în sarcină care apare după a 20-a săptămână datorită creșterii volumului sangvin.

Investigația paraclinică de primă intenție, recomandată de majoritatea

autorilor, este ecografia cardiacă^(34, 35, 36), care apreciază cel mai bine răsunele cardiac al EP, evidențiind dilatarea cavităților cardiace drepte. Menționăm că în cursul sarcinii, în mod fiziologic, se poate produce creșterea diametrului telediastolic biventricular și o insuficiență tricuspidiană datorată dilatării inelului tricuspidian.

Confirmarea diagnosticului este obligatorie și urgentă și se realizează prin:

✗ scintigrafie pulmonară - perfuzie;
✗ ecografie venoasă a membrelor inferioare (evidențiază tromboza venoasă profundă);

✗ angioscanner spiralat (în această situație utilizarea acestuia este admisă și evidențiază trombi proximali în caz de EP gravă).

✗ Suspiciune EP în post-partum

În post-partum, deoarece nu mai există pericolul iradierii fetale, strategia diagnostică este similară celei din afara sarcinii.

EP în postpartum sunt rezultatul trombozelor venoase pelvine care apar în perioada de lăuzie.

Tratamentul curativ

Utilizarea anticoagulantelor în sarcină este problematică datorită efectelor secundare potențiale pe care le pot avea asupra mamei și fătului. Heparina nu trece bariera placentară și nu ar trebui să producă efecte secundare fetale, în timp ce antivitaminile K (substanțele cumarinice) care trec bariera placentară sunt potențial teratogene. Studiile arată că riscul de hemoragie maternă sub tratament anticoagulant nu este mai mare comparativ cu cel al unei sarcini în care nu se utilizează anticoagulantele.

Heparina nefracționată

Hall, Pauli și Wilson susțin într-un studiu existența riscului crescut de prematuritate fetală în cazul utilizării heparinei în cursul sarcinii⁽³⁷⁾. Lotul de gravide studiat de acești autori conține un mare număr de sarcini ce prezentau factori de comorbiditate, ceea ce explică creșterea incidenței complicațiilor obstetricale. Două studii ale lui Ginsberg confirmă faptul că un tratament cu heparină în sarcină nu prezintă riscuri: aceste studii

evidențiază o incidență a complicațiilor fetale (prematuritate, avorturi spontane, mortalitate neonatală, malformații congenitale) identică la 100 de femei tratate cu heparină în sarcină comparativ cu alte 100 de femei care nu au urmat tratament anticoagulant în cursul sarcinii.

Antivitaminele K (substanțele cumarinice)

Antivitaminele K (AVK) trec bariera placentară și pot fi responsabile de complicații fetale, sângerare și efecte teratogene. În cazul expunerii fetale la AVK în primul trimestru de sarcină crește riscul de embriopatii care asociază: hipoplazie nazală, anomalii epifizare, malformații ale sistemului nervos central. Anumiți autori susțin că AVK pot fi administrate în primele 6 săptămâni de sarcină, deoarece riscul maxim de embriopatii survine în cazul utilizării AVK între 6 și 12 săptămâni de sarcină. Cu toate acestea, există riscuri fetale determinate de efectul anticoagulant al AVK prin pasajul lor transplacentar. Din aceste considerente, tratamentul cu AVK în cursul sarcinii este interzis^(37, 38).

Heparina cu masă moleculară mică

În afara sarcinii, heparina cu masa moleculară mică este utilizată în profilaxia bolii tromboembolice și în tratamentul curativ al trombozelor venoase profunde datorită următoarelor avantaje: durata mai lungă de viață, absența controlului biologic endogen, administrarea sub forma unei singure injecții subcutanate pe zi.

Utilizarea în sarcină poate permite simplificarea tratamentului bolii tromboembolice puerperale. Mai multe studii sugerează posibilitatea utilizării heparinei cu masă moleculară mică în sarcina fără riscuri: nu traversează placenta^(39, 40, 41, 42, 43, 44), iar riscul de trombopenie și osteoporoză induse este mult mai mic comparativ cu al heparinei nefracționate. Astfel, un tratament anticoagulant cu heparină nefracționată, mai mare de 1 lună, determină la o treime dintre paciente o reducere a densității osoase măsurată prin osteodensitometrie, chiar dacă riscul de

fraktură simptomatică este foarte scăzut (sub 2%) și efectul este reversibil. Recent a fost raportată urmărirea a 486 de sarcini (11 studii publicate și 10 nepublicate) la femei tratate cu heparină cu masă moleculară mică: nivelul de complicații fetale a fost mai ridicat (13,4%) în grupul femeilor purtătoare a unei comorbidități (290 de parturiente) comparativ cu grupul de femei fără comorbidități (3,1%)⁽⁴⁷⁾.

Utilizarea anticoagulantelor în cursul alăptării

Heparina nu este secretată în laptele matern și poate fi administrată fără restricție în cursul alăptării. În ceea ce privește antivitaminile K, există 2 studii care susțin absența efectului anticoagulant la copilul hrănit la sân, a cărei mamă este tratată cu Warfarina^(48, 49). Tratamentul cu Warfarina poate fi prescris unei femei care alăptează. Celelalte antivitaminile K nu sunt utilizate datorită absenței datelor din literatură în ceea ce le privește.

Schemele terapeutice

TRATAMENTUL UNEI EMBOLII PULMONARE ACUTE MINORE

În caz de boală tromboembolică acută în cursul sarcinii, tratamentul recomandat este heparina nefracționată în perfuzie endovenoasă continuă adaptată astfel încât să se obțină un tip de cefalină activată (TCA) situat în zona terapeutică⁽⁵⁰⁾. După 5-10 zile, se continuă cu heparina nefracționată administrată sub forma a 2 injecții subcutanate în 24 de ore, doza fiind adaptată în funcție de TCA. Este necesară urmărirea nivelului trombocitelor de 2 ori pe săptămână.

Tratamentul trebuie urmat de-a lungul întregii perioade de sarcină, apoi încă 4-6 săptămâni după naștere, cu o durată totală de minimum 3 luni.

În post-partum pot fi utilizate antivitaminile K chiar în caz de alăptare (Warfarina).

Tratamentul emboliei pulmonare grave

În sarcină, indicațiile tratamentului trombolitic sunt mult mai puțin

bine codificate. Cu toate acestea, în caz de EP gravă, cu răsunet hemodinamic clinic ce antrenează prognosticul vital materno-fetal, tratamentul trombolitic poate fi indicat. În literatura de specialitate au fost publicate 10 cazuri de embolectomie chirurgicale grevate de 5 morți fetale (deci 50% mortalitate fetală în cazul a 10 intervenții chirurgicale). În ceea ce privește tromboliza, au fost publicate 12 cazuri de EP masivă în cursul travaliului cu o evoluție mai bună fetală (3 decese fetale)^(51, 52, 53, 54).

Tratamentul profilactic

Indicațiile tratamentului anticoagulant profilactic la femeile gravide cu risc de boală tromboembolică nu sunt încă bine codificate. Totuși, se recomandă⁽⁵⁰⁾ profilaxia anticoagulantă la: gravide cu antecedente personale de boală tromboembolică, gravide purtătoare de trombofilie biologică, iar unii autori susțin profilaxia în caz de repaus la pat al gravidei.

Totuși, eficiența tratamentului profilactic nu a fost dovedită în mod cert, iar unii autori (Ginsberg, Hirsh) susțin că este suficientă supravegherea în cursul sarcinii asociată cu un tratament preventiv în post-partum.

Tratamentul anticoagulant profilactic constă din administrarea de calciparină, 5000 UI în 2 injecții subcutanate pe 24 de ore, în cursul întregii sarcini până la 4-6 săptămâni după naștere.

Concluzii

✘ Diagnosticul complicațiilor trombozelor venoase în cursul sarcinii trebuie realizat cu aceeași certitudine și rapiditate ca și în afara sarcinii.

✘ Indicațiile tratamentului profilactic sunt mai puțin bine codificate.

✘ Pe viitor, colaborarea și schimbul de experiență între obstetrician, cardiolog, chirurg cardio-vascular, anestezist vor ameliora diagnosticul și sancțiunea terapeutică, întrucât conduita trebuie adaptată fiecărui caz în parte, din acest motiv fiind greu de crezut că vor putea fi realizate prea curând protocoale standard de diagnostic și tratament.

Bibliografie selectivă

1. Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA et al. : Causes of maternal mortality in the United States. *Obstet Gynecol* 1985;65:605-12.
2. Sacks BP, Brown DAJ, Driscoll SG et al. : Maternal mortality in Massachusetts. Trends and prevention. *N Engl J Med* 1987;316:667-72.
3. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T et al. : Deep vein thrombosis during pregnancy: A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:443-8.
4. Kierkegaard A : Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:239-43.
5. Greer IA : Special case of venous thromboembolism in pregnancy. In : JE Tooke, GDO Lowe (eds). *A textbook of Vascular Medicine* 1996:538-61.
6. Letsky E, De Swiet M : Thromboembolism in pregnancy and its management. *British Journal of Haematology* 1984;57:543-52.
7. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT et al. : The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. An 11 year Danish population based study of 63300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:170-3.
8. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF et al. : Venous thrombosis during pregnancy : leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67:519-20.
9. Macklon NS, Greer IA : Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology : the Scottish experience. *Scottish Medical Journal* 1996;41:83-6.
10. Rutherford S, Montoro M, McGahe EW et al. : Thromboembolic disease associated with pregnancy : an 11 year review (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:S286.
11. Stirling Y, Woolf, North WRS et al. : Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984;52:176-82.
12. Cumming AM et al. : Activated protein C resistance in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1129.
13. MACKLON NS, GREER IA, BOWMAN AW : An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gyn.col* 1997;104:191-7.
14. Bergqvist D, Bergqvist A, Lindhagen A et al. : Long term outcome of patients with venous thromboembolism during pregnancy. In : IA Greer, AGG Turpie, CD Forbes (eds). *Haemostasis and thrombosis in Obstetrics and Gynaecology* 1992;349-59
15. DE Swiet M, Floyd E, Letsky E : Low risk of recurrent thromboembolism in pregnancy. *British Journal of Hospital Medicine* 1987;38:264.
16. DE Stefano V, Leone G, Masterangelo S et al. : Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;71:799-800.
17. Hough RE, Makris M ED, Preston FE : Pregnancy in women with thrombophilia: Incidence of thrombosis and pregnancy outcome. *British Journal of Haematology* 1996;93:136 (abstract).
18. Pabinger I : Study Group on Natural Inhibitors Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. *Arteriosclerosis. Thrombotic and Vascular Biology* 1996;16:742-8.
19. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P et al. : Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies of antithrombin III, protein C or protein S : study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319-20.
20. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P et al. : Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women : Implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125:955-60.
21. DE Stefano, Masterangelo S, Paciarioni K et al. : Thrombotic risk during pregnancy and puerperium in women with APC resistance ; effect of subcutaneous heparin prophylaxis in a pregnant patient. *Thromb Haemost* 1995;74:793-4.
22. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F et al. : The management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
23. Silver RM, Porter TF, Van Leeuwen I et al. : Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of ζ low titers. *E. Obstetrics and Gynecology* 1996;87:494-500.
24. Lockwood CI, Romero R, Feinberg RF et al. : The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:369-73.
25. Gilbert R, Auchincloss J : Dyspnea of pregnancy. Clinical and physiological observation. *Am J Med Sci* 1966;252:270-6.
26. Zeldis SM : Dyspnea during pregnancy. In : *Clinics in Chest Medicine : pulmonary Disease in Pregnancy*. Philadelphia : WB Saunders 1992:567-85.
27. Ginsberg JS, Hirst J, Rainbow AJ et al. : Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:189-96.
28. Lloyd RD, Tripp DA, Kerber RA : Limits of fetal thyroid risk from radioiodine exposure. *Health phys* 1996;470:559-62.
29. Value of the ventilation/perfusion lung scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis. The PIOPED investigators. *Jama* 1990;20:2753-9.
30. Conference de Consensus AP-HP : Diagnostic de l'œmbole pulmonaire. *Ran Soins Intens Med Urg* 1990;4:311-7.
31. Francalanci I, Comeglio P, Alessandrello LA et al. : D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by Elisa. *Thromb Res* 1995; 78:399.
32. Francalanci I, Comeglio P, Alessandrello LA et al. : D-dimer plasma levels during normal pregnancy, measured by specific Elisa. *Int J Clin Lab Res* 1997;27:65-7.
33. Hyers TM : Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1-14.
34. Katz R, Karliner J, Resnik R : Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on the left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978;58:434-41.
35. Perloff J : Pregnancy and cardiovascular disease. In : E Braunwald : *Heart Disease*. Philadelphia : WB Saunders 1988:1848-69.
36. Rubler S, Damani P, Pinto E : Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Am J Cardiol* 1977;40:534-41.
37. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM : Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
38. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J et al. : Heparin therapy during pregnancy: risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989;149:2233-6.
39. Forestier F : Absence of transplacental Fragmin (Kabi) during second and third trimesters of pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;61:180-1.
40. Forestier F, Daffos F, Capella-Paulovsky M : Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984;34:557-60.
41. Omri A, Delaloye JF, Anderson H et al. : Low molecular weight heparin NOVO (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:55-6.
42. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV et al. : Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68:652-6.
43. Harenberg J, Schneider D, Heilman L, Wolf H : Lack of anti-factor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. *Haemostasis* 1993;23:314-20.
44. Nelson-Piercy C, Letsky EA, De Swiet M : Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis : experience of sixty nine pregnancies in sixty one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1062-8.
45. Monreal M, Lafoz E, Olive A et al. : Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications for coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11.
46. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P et al. : The effects of low molecular weight heparin and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria. *Blood* 1995; 86:1368-73.
47. Sanson BJ, Lensing AWA, Buller HR : On behalf of an international interest group : The use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Haemostasis* 1998; 28(S2):13.
48. Orme MLE, Lewis PJ, De Swiet M et al. : May mothers given warfarin breast-feed their infants ? *Br Med J* 1977; 1:1564-5.
49. Mackenna R, Cale ER, Vasan U : Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother ? *J Pediatr* 1983; 103:325-7.
50. Ginsberg JS, Hirsh J : Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998;114:524S-530S.
51. Flossdorf T, Breulmann M, Hopf HB : Successful treatment of massive pulmonary embolism with recombinant tissue type plasminogen activator (rt-PA) in a pregnant woman with intact gravidity and preterm labour. *Intensive Care Med* 1990;7:454-6.
52. Fagher B, Ahlgren M, Astedt B : Acute massive pulmonary embolism treated with streptokinase during labor and the early puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;7:659-61.
53. Toggia MR, Weg JG : Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:108-14.
54. Parent F, *Rev Mal Resp*, 1999, 16, 1035-1043, SPLF, Paris