ORDIN Nr. 1524 din 4 decembrie 2009
privind aprobarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie
EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 88 bis din 9 februarie 2010

Văzând Referatul de aprobare al Direcţiei generale de sănătate publică, asistenţă medicală şi programe nr. A.V. 1.989/2009,
având în vedere prevederile art. 16 alin. (1) lit. g) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,
în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 1.718/2008 privind organizarea şi funcţionarea Ministerului Sănătăţii, cu modificările şi completările ulterioare,

ministrul sănătăţii, interimar, emite următorul ordin:

ART. 1
Se aprobă ghidurile clinice pentru obstetrică-ginecologie elaborate de Comisia de obstetrică-ginecologie a Ministerului Sănătăţii, prevăzute în anexele nr. 1 - 20, după cum urmează:
a) Hipertensiunea indusă de sarcină - anexa nr. 1;
b) Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie - anexa nr. 2;
c) Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh - anexa nr. 3;
d) Boala tromboembolică în sarcină şi lăuzie - anexa nr. 4;
e) Terapia menopauzei - anexa nr. 5;
f) Sarcina ectopică - anexa nr. 6;
g) Dezlipirea prematură de placentă normal inserată - anexa nr. 7;
h) Ruptura prematură şi precoce de membrane - anexa nr. 8;
i) Embolia cu lichid amniotic - anexa nr. 9;
j) Hemoragiile severe în periodul III şi IV ale naşterii pe cale vaginală - anexa nr. 10;
k) Sarcina şi valvulopatiile - anexa nr. 11;
l) Sarcina multiplă - anexa nr. 12;
m) Infecţia HIV în sarcină - anexa nr. 13;
n) Cancerul de col uterin - anexa nr. 14;
o) Cancerul mamar - anexa nr. 15;
p) Placenta praevia - anexa nr. 16;
q) Ruptura uterină - anexa nr. 17;
r) Lehuzia patologică - anexa nr. 18;
s) Cancerul ovarian - anexa nr. 19;
t) Cancerul de endometru - anexa nr. 20.
ART. 2
Pe baza ghidurilor de practică medicală, fiecare unitate sanitară are obligaţia de a elabora, până la data de 31 martie 2010, protocoalele terapeutice care vor sta la baza încheierii contractului de furnizare de servicii medicale cu casele de asigurări de sănătate judeţene şi a municipiului Bucureşti.
ART. 3
Unităţile sanitare vor duce la îndeplinire prevederile prezentului ordin.
ART. 4
Anexele nr. 1 - 20 fac parte integrantă din prezentul ordin.
ART. 5
La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă orice alte dispoziţii contrare.
ART. 6
Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătăţii, interimar,
Cristian-Anton Irimie,
secretar de stat

Bucureşti, 4 decembrie 2009.
Nr. 1.524.

Anexele nr. 1 - 11 se găsesc în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1524/2009 - Partea I.
Anexele nr. 12 - 20 se găsesc în Ordinul ministrului sănătăţii nr. 1524/2009 - Partea a II-a.

ANEXA 1

```
 ____________________________________________________________________________
| Hipertensiunea indusă de sarcină                                           |
|____________________________________________________________________________|
```

Cuprins

1 Introducere (1 - 3)
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
  3.1 Etapele procesului de elaborare
  3.2 Principii
  3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
  5.1 Definiţii
  5.2 Investigaţii diagnostice
  5.3 Diagnosticul formei severe de preeclampsie
6 Conduită
  6.1 Conduita în cazul formelor uşoare de preeclampsie
  6.2 Conduita medicală conservatoare în formele severe de preeclampsie (1 - 8)
  6.3 Tratamentul antihipertensiv în preeclampsie
  6.4 Tratamentul antihipertensiv al formei acute de HTA
  6.5 Conduita în criza eclamptică
  6.6 Terapia anticonvulsivantă
  6.7 Protocol de administrare a Magnesii sulfas
  6.8 Naşterea în sarcinile complicate cu preeclampsie
7 Urmărire şi monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
  1.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
  1.2 Medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii indusă de sarcină

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent, în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar
Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte
Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor
Dr. Laura Giurcăneanu

Membri
Profesor Dr. Dimitrie Nanu
Dr. Ilinca Gussi
Dr. Mircea Preda
Dr. Doina Mihăilescu

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Bogdan Marinescu
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

ALT	Alanil transaminaza
AST	Aspartat transaminaza
AVC	Accident vascular cerebral
ECG	Electrocardiograma
HELLP	Hemoliza-elevated liver enzymes, low platelet count (hemoliză, transaminaze crescute, trombocitopenie)
HLG	Hemoleucogramă
HTA	Hipertensiune arterială
HTAIS	Hipertensiune arterială indusă de sarcină
ILA	Indice de lichid amniotic
i.m.	Intramuscular
IMC	Indice de masă corporală
i.v.	Intravenos
kgc	Kilogramcorp
LDH	Lactat dehidrogenaza
mEg	Miliechivalent
pev	Perfuzie endovenoasă
PI	Index de pulsatilitate
p.o.	Per os
PT	Timp de protrombina
PTT	Timp parţial de protrombina
RCIU	Restricţie de creştere intrauterină
RI	Index de rezistenţă
RSM	Ruptura spontană a membranelor
SGOT	Serum Glutamic oxaloacetic transaminaza
SGPT	Serum Glutamic pyruvic transaminaza
TA	Tensiune Arterială
TA_D	Tensiune arterială diastolică
TA_S	Tensiune arterială sistolică
UI	Unităţi internaţionale

1 INTRODUCERE (1 - 3)

Hipertensiunea arterială indusă de sarcină, cu sub-categoriile ei (HTA gestaţională, Preeclampsie, Eclampsie, Preeclampsie suprapusă HTA cronică), este una dintre complicaţiile importante ce pot surveni pe parcursul sarcinii.

Anual în lume mai mult de 4 milioane de gravide vor suferi de preeclampsie şi aproximativ 100.000 vor dezvolta eclampsie.

Preeclampsia complică 2 - 3% din numărul total de sarcini (incidenţă de 5 - 7% la nulipare).

Aproximativ 2% dintre gravidele cu preeclampsie vor dezvolta eclampsie.

Din nefericire doar naşterea rămâne tratamentul curativ al acestei afecţiuni şi hipertensiunea arterială indusă de sarcină rămâne în continuare o cauză importantă de mortalitate şi morbiditate materno-fetală.

Ghidul clinic pentru conduita în hipertensiunea indusă de sarcină este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru conduita în hipertensiunea indusă de sarcina precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi ştiinţifice, tărie a afirmaţiilor, grade de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza abordarea acestei afecţiuni, mai ales din punct de vedere al managementului formelor uşoare/severe de preeclampsie, al monitorizării prenatale şi al urmăririi postnatale, pentru îmbunătăţirea prognosticului materno-fetal.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în hipertensiunea indusă de sarcină se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicină de familie, cardiologie, medicină internă, ATI) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic

de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unor Întâlniri de Consens care au avut loc la Sinaia în perioada 2 - 4 februarie 2007 şi la sediul UNFPA, 27 aprilie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirile de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru "Hipertensiunea indusă de sarcină" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                  5.1 Definiţii

Standard        | Următoarele definiţii trebuie folosite de medic în      E
                | abordarea afecţiunii. (1 - 7)

> Standard      | Preeclampsia:                                           E
                | - TA_S >/= 140 mm Hg sau TA_D >/= 90 mm Hg apărută
                |   pentru prima dată pe parcursul sarcinii, după
                |   vârsta gestaţională de 20 de săptămâni de amenoree,
                |   la o pacientă anterior normotensivă
                |   şi
                | - proteinurie >/= 0,3 g/24 ore
                | Eclampsia:
                | - apariţia convulsiilor tip "grand mal" la o pacientă
                |   cunoscută cu preeclampsie şi ale cărei convulsii nu
                |   pot fi atribuite altor cauze
                | Preeclampsia suprapusă pe HTA cronică:
                | - apariţia pentru prima dată pe parcursul sarcinii a
                |   unei proteinurii > 0,3 g/24 ore la o pacientă
                |   cunoscută cu HTA cronică, la vârsta gestaţională
                |   > 20 de săptămâni de amenoree
                |   sau
                | - creşterea TA (TA_S >/= 160 mm Hg şi/sau TA_D >/=
                |   110 mm Hg) sau a proteinuriei (0,3 g/24 ore) la o
                |   pacientă cunoscută cu HTA şi proteinurie dinainte
                |   de 20 de săptămâni de amenoree
                | Sindromul HELLP:
                | - Bilirubina indirectă > 1,2 mg/dl
                | - LDH > 600 UI/l
                | - SGOT, SGPT crescute
                | - Trombocite < 100.000/mm^3
                | Hipertensiunea cronică:
                | TA_S >/= 140 mm Hg şi/sau TA_D >/= 90 mm Hg ce poate
                | fi:
                | - preexistentă sarcinii
                | - diagnosticată pe parcursul sarcinii, dar înainte de
                |   20 de săptămâni de amenoree
                | - diagnosticată la mai mult de 20 de săptămâni de
                |   amenoree, dar care persistă mai mult de 12 săptămâni
                |   postpartum.
                | HTA gestaţională:
```

	- TA_S >/= 140 mm Hg şi/sau TA_D >/= 90 mm Hg apărută pentru prima dată pe parcursul sarcinii la > 20 de săptămâni de amenoree la o pacientă cunoscută anterior ca fiind normotensivă - nu este însoţită de proteinurie sau alte semne de preeclampsie - dispare în mai puţin de 12 săptămâni postpartum	
	5.2 Investigaţii diagnostice	
Standard	Medicul trebuie să evalueze factorii de risc ai preeclampsiei, cu ocazia luării în evidenţă a gravidei: (1 - 20) - nuliparitate - preeclampsie la o sarcină anterioară - vârsta > 35 ani / < 18 ani - antecedente heredocolaterale de HTAIS - HTA cronică - afecţiuni renale cronice - sindrom antifosfolipidic - boli de colagen - diabet zaharat - sarcină multiplă - IMC > 35 Kg/mp - trombofilie - RCIU anterioară neexplicată - Moarte fetală in utero	E
Standard	Cadrele medicale trebuie să determine TA în mod standardizat. (2, 1 - 25)	E
> Standard	Medicul trebuie să indice ca poziţia pacientei să fie în decubit dorsal la 45° sau şezând, astfel încât manşeta tensiometrului să se găsească în dreptul inimii.	A
Argumentare	În clinostatism valoarea TA este modificată prin presiunea exercitată de uterul gravid asupra venei cave inferioare, cu reducerea întoarcerii venoase. (2, 1 - 25)	Ia
> Standard	Medicul trebuie să indice ca determinarea TA să fie efectuată de 3 ori la interval de 10 minute, după ce pacienta s-a odihnit o perioadă (aproximativ 10 min.) sau două determinări ale TA la interval de 6 ore.	A
Argumentare	Există un număr semnificativ de paciente care dezvoltă TA datorită emotivităţii crescute faţă de medic ("sindromul halatului alb"). (2, 1 - 25)	Ia
> Recomandare	Se recomandă cadrelor medicale să utilizeze tensiometre manuale, cu manşetă suficient de largă (1,5 x circumferinţa braţului).	A
Argumentare	O manşetă a tensiometrului prea scurtă va supraestima valoarea TA iar o manşeta prea lungă este posibil să subestimeze valoarea TA. (2, 1 - 25)	Ia
> Recomandare	Se recomandă cadrelor medicale folosirea tensiometrelor manuale faţă de cele automate.	E
Argumentare	Tensiometrele automate subestimează în majoritatea cazurilor valoarea TA.	
Standard	Pentru stabilirea diagnosticului de preeclampsie medicul trebuie să indice următoarele teste de laborator: - Hematocrit - Număr de trombocite - Proteinurie - Creatinină serică - Acid uric seric - ALT, AST - LDH	C
Argumentare	Aceste teste de laborator pot reflecta impactul preeclampsiei asupra organismului matern. (26 - 40)	IV
> Standard	Medicul trebuie să indice ca măsurarea proteinuriei să fie efectuată prin dozarea acesteia pe un interval de 24 ore.	B
> Argumentare	Nici o altă măsurare a proteinuriei nu are aceeaşi semnificaţie diagnostică. Valoarea proteinuriei poate varia de la o oră la alta. (45 - 48)	III
Recomandare	Pentru evaluarea fetală se recomandă medicului să indice examenul ecografic obstetrical. (45, 49 - 53)	A
Argumentare	Examenul ecografic este util pentru: (45, 49 - 53) - evaluarea creşterii fetale - ecografie Doppler pe artera ombilicală - calcularea indicelui de lichid amniotic - evaluarea aspectului ecografic al placentei - evaluarea spectrului Doppler pe arterele uterine	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului să indice ecografia Doppler pe artera ombilicală ca fiind cel mai bun test predictiv al suferinţei fetale în preeclampsie, şi se urmăresc: (54 - 60) - PI/RI - fluxul pe artera ombilicală (absent sau inversat)	B

Argumentare	Indicii Doppler (PI şi RI) reflectă indirect rezistenţa din circulaţia materno-fetală, corelându-se semnificativ cu hipoxia şi acidoza fetală. Absenţa fluxului telediastolic sau fluxul inversat telediastolic pe artera ombilicală fetală se corelează cu gradul de suferinţă fetală. (54 - 60)	IIa
Standard	Odată stabilit cu certitudine diagnosticul de preeclampsie, medicul trebuie să stabilească gravitatea afecţiunii (forma uşoară/severă). (41 - 45)	E
	5.3 Diagnosticul formei severe de preeclampsie	
Standard	Diagnosticul de preeclampsie forma severă trebuie precizat de către medic în faţă următoarelor criterii anamnestice şi/sau clinice şi/sau paraclinice asociate: (1 - 5) - Creşterea TA: TA_S >/= 160 mm Hg sau TA_D >/= 110 mm Hg la cel puţin 2 măsurători efectuate la interval de minim 6 ore sau HTA + proteinurie + minim una din următoarele: - Tulburări la nivelul sistemului nervos central: - tulburări vizuale - cefalee severă - modificări ale statusului mental - Simptome determinate de distensia capsulei hepatice: - durere în hipocondrul drept - durere epigastrică - greaţă, vărsături - Afectare hepatocitară: AST, ALT cel puţin duble faţă de valorile normale - Trombocitopenie: < 100.000/mm^3 - Proteinurie: > 5 g/24 ore - Oligurie: < 500 ml/24 ore - RCIU - Edem pulmonar/cianoză	E
> Recomandare	Se recomandă medicului să crească gradul de suspiciune de preeclampsie severă în prezenţa asocierii mai multor criterii menţionate anterior.	E

6 CONDUITĂ

Standard	Medicul trebuie să îşi aleagă atitudinea terapeutică ţinând cont de: - forma preeclampsiei - starea de sănătate a mamei şi a fătului - vârsta gestaţională a sarcinii	E
	6.1 Conduita în cazul formelor uşoare de preeclampsie	
Standard	Medicul trebuie să inducă naşterea pacientelor cu preeclampsie uşoară şi sarcina cu o vârstă gestaţională >/= 37 săptămâni de amenoree.	E
Argumentare	După 34 de săptămâni de amenoree se consideră că fătul atinge maturitatea pulmonară la care riscul fetal devine mai mic decât riscul matern dat de continuarea evoluţiei sarcinii. (1, 4)	E
> Standard	Medicul trebuie să decidă modul de naştere (vaginală sau prin operaţie cezariană) al pacientelor cu preeclampsie uşoară numai în funcţie de indicaţiile obstetricale.	E
> Argumentare	Preeclampsia în sine nu reprezintă o indicaţie pentru operaţia cezariană. (1, 2)	
Opţiune	Medicul poate decide amânarea naşterii în interes fetal la pacientele cu preeclampsie uşoară cu sarcină având vârsta gestaţională < 37 săptămâni de amenoree.	A
Argumentare	Preeclampsia nu accelerează maturizarea pulmonară fetală iar complicaţiile fetale: detresa respiratorie, hemoragia intraventriculară, enterocolita ulceronecrotică au aceeaşi frecvenţă ca şi la nou născuţii prematuri din mame normotensive. (3)	Ia
> Standard	Medicul trebuie să monitorizeze atent pacientele cu preeclampsie uşoară a căror vârstă gestaţională este < 37 săptămâni de amenoree. (vezi Capitolul Urmărire şi Monitorizare)	A
> Argumentare	Monitorizarea este necesară pentru a surprinde orice nouă modificare a statusului matern sau fetal în stadiul incipient. (4)	Ia
> Opţiune	Medicul poate monitoriza pacientele cu preeclampsie uşoară şi în ambulatoriu. (vezi Capitolul Urmărire şi Monitorizare)	C
> Argumentare	Pentru situaţiile în care complicaţiile sunt mai puţin frecvente, monitorizarea ambulatorie poate fi o soluţie mai uşor acceptată de către paciente. (3, 5)	IV

>> Standard	Medicul trebuie să consilieze pacientele cu preeclampsie uşoară în sensul prezentării imediate la maternitatea cea mai apropiată în cazul apariţiei unor simptome ca: - sângerare vaginală - contracţii uterine dureroase - modificarea mişcărilor active fetale - RSM - creşteri ale TA	E
>> Argumentare	În cazul decolării premature placentare timpul devine factorul cel mai important pentru salvarea fătului. Incidenţa decolării de placentă este 1% în formele uşoare.	
Standard	Medicul trebuie să respecte următoarele indicaţii materne pentru naşterea imediată a pacientelor cu preeclampsie uşoară: - vârsta gestaţională >/= 38 de săptămâni de amenoree - nr. de trombocite </= 100.000/mm^3 - alterarea funcţiei hepatice (AST, ALT crescute) - deteriorarea funcţiei renale (creatinina > 2 mg/dl; oligurie) - decolare prematură de placentă - cefalee persistentă sau severă - tulburări vizuale - durere epigastrică persistentă sau severă	C
Argumentare	Între 38 - 55% din convulsiile eclamptice survin antepartum, risc ce depăşeşte beneficiul fetal al amânării naşterii > 38 săptămâni de amenoree. Toate semnele şi simptomele menţionate anterior (cu excepţia vârstei gestaţionale) indică un risc crescut de complicaţii materne şi sau fetale. (4, 6)	IV
Standard	Medicul trebuie să respecte următoarele indicaţii fetale pentru naşterea imediată a pacientelor cu preeclampsie uşoară: - RCIU severă - semne de suferinţă fetală (test nonstress nonreactiv, test stress pozitiv, profil biofizic anormal) - oligohidramnios	C
Argumentare	Restricţia de creştere intrauterină şi oligohidramniosul sunt determinate de hipoperfuzia placentară şi sunt corelate cu severitatea afecţiunii. (7)	IV
	6.2 Conduita medicală conservatoare în formele severe de preeclampsie (1 - 8)	
Standard	Medicul trebuie să respecte circumstanţele care permit evoluţia sarcinii (amânarea naşterii) în interes fetal la pacientele cu preeclampsie severă.	E
> Recomandare	Se recomandă medicului să trateze conservator pacientele asimptomatice, cu vârsta gestaţională < 34 de săptămâni de amenoree, la care diagnosticul de preeclampsie severă a fost confirmat pe baza testelor de laborator (valori anormale), dacă valorile acestora revin la normal în 24 - 48 ore de la internare. (9, 10)	E
>> Standard	În preeclampsia severă medicul trebuie să evalueze testele de laborator în dinamică la interval de 6 ore.	E
>>> Standard	Dacă valorile parametrilor de laborator se deteriorează în 6 ore medicul trebuie să indice finalizarea naşterii pacientelor cu preeclampsie severă.	E
>>> Standard	Dacă după o iniţială ameliorare a parametrilor de laborator, survine o degradare a lor, medicul trebuie să indice finalizarea naşterii pacientelor cu preeclampsie severă.	E
>>> Standard	Dacă apar în plus şi modificări (alterări) a stării clinice a pacientelor cu preeclampsie severă, medicul trebuie să indice o reevaluare fetală imediată.	E
> Opţiune	Medicul poate trata conservator pacientele la care diagnosticul de preeclampsie severă a fost confirmat doar pe baza proteinuriei > 0,3 g/24 ore, în absenţa altor semne/simptome de preeclampsie. (11, 12)	C
> Argumentare	Numeroase studii clinice indică faptul că odată depăşită limita proteinuriei semnificative (0,3 g/24 ore), valoarea cantitativă a proteinuriei sau rata ei de creştere nu afectează prognosticul maternofetal. (13, 14)	IV
> Opţiune	Medicul poate trata conservator pacientele la care diagnosticul de preeclampsie severă a fost precizat pe baza depistării RCIU, atunci când sunt întrunite următoarele condiţii: (15, 16) - RCIU cu G_estimată peste a-5-a percentilă, dar sub	C

	a 10-a percentilă - vârsta gestaţională < 32 săptămâni de amenoree - ILA > 5 sau diametrul vertical maxim al pungii de lichid amniotic > 2 cm - evaluarea fetală indică: - test de non stres normal (fără decelerări) - flux diastolic pe artera ombilicală normal (NU absent sau inversat)	
> Argumentare	Beneficiul fetal la < 32 de săptămâni de amenoree (atât timp cât evaluarea Doppler nu indică un flux diastolic absent pe artera ombilicală) obţinut prin prelungirea sarcinii depăşeşte riscul matern determinat de amânarea naşterii.	IV
Recomandare	Se recomandă medicului pentru pacientele la care HTA gestaţională debutează la < 30 de săptămâni de amenoree sau la care HTA gestaţională se însoţeşte de simptome caracteristice preeclampsiei severe, să adopte aceeaşi conduită ca şi pentru preeclampsie, chiar şi în lipsa proteinuriei.	C
Argumentare	Între 25 - 50% dintre pacientele care prezintă hipertensiune gestaţională la < 30 de săptămâni de amenoree, vor dezvolta ulterior preeclampsie. (18 - 22)	IV
Standard	Medicul trebuie să avertizeze pacientele cu preeclampsie severă asupra riscului crescut de decolare de placentă. (23 - 26)	E
Argumentare	Incidenţa decolării de placentă este 3% în preeclampsia severă.	
Standard	În toate cazurile de preeclampsie severă în care vârsta gestaţională este > 37 de săptămâni de amenoree medicul trebuie să indice finalizarea imediată a naşterii. (27)	E
Argumentare	Riscurile materne datorate prelungirii sarcinii sunt mai mari decât posibilele complicaţii fetale prin prematuritate.	
Recomandare	Pentru gravidele cu vârsta gestaţională cuprinsă între 24 - 34 de săptămâni de amenoree şi cu preeclampsie severă, la care se tentează tratament conservator, se recomandă medicului o strategie atentă de monitorizare. (17, 30, 31)	E
Argumentare	Monitorizarea este necesară pentru a surprinde orice nouă modificare a statusului matern sau fetal în stadiul incipient.	
> Standard	Medicul trebuie să contraindice tratamentul conservator la pacientele cu preeclampsie severă, în caz de: (12, 16, 17, 29, 30) - instabilitate hemodinamică a mamei - semne de suferinţă fetală prezente - test non stress non-reactiv sau cu decelerări patologice - G_estimată sub a 5-a percentilă - ILA < 5 cm sau diametrul vertical maxim al pungii de lichid amniotic < 2 cm - flux diastolic absent sau inversat pe artera ombilicală - RCP (raport cerebro-placentar </= 1) - HTA persistentă sub tratament - cefalee persistentă sau severă - tulburări vizuale - durere epigastrică - durere în hipocondrul drept - eclampsie - edem pulmonar - insuficienţă renală: - creşterea creatininei serice cu > 1 mg/dl faţă de nivelul de bază - diureza < 0,5 ml/Kg/oră în decurs de 2 ore - modificări ale parametrilor de laborator: - creşterea ALT, AST peste dublul valorilor normale - nr. de trombocite < 100.000/mm^3 - modificări ale coagulogramei - decolare prematură de placentă - vârsta gestaţională >/= 37 săptămâni de amenoree - sindrom HELLP	B
Argumentare	În cazul pacientelor cu preeclampsie modificarea parametrilor materni sau fetali se corelează cu un prognostic prost maternofetal, sancţiunea terapeutică fiind doar naşterea. (12, 16, 17, 29, 30)	IIa
Standard	Medicul trebuie sa consilieze pacienta în sensul informării acesteia despre apariţia unor simptome ca: (3 - 7) - cefalee (frontală/occipitală) severă, persistentă - tulburări vizuale - fotofobie - durere la nivelul hipocondrului drept - alterarea statusului mental	E
Argumentare	Deoarece în cele mai multe cazuri acestea preced criza eclamptică.	

Standard	La sesizarea semnelor preeclampsiei severe medicul trebuie să indice instituirea tratamentului imediat cu Magnesii sulfas. (4)	E
	6.3 Tratamentul antihipertensiv în preeclampsie	
Recomandare	În formele ușoare de preeclampsie se recomandă medicului începerea tratamentului la TA_S >/= 160 mm Hg.	A
Argumentare	Există o relație cauză-efect între TA_S și AVC iar prin scăderea valorilor TA_S scade riscul unui AVC. (1 - 6)	Ia
Recomandare	Se recomandă medicului începerea tratamentului antihipertensiv de la TA_S >/= 150 mm Hg sau TA_D >/= 100 mm Hg: - la adolescente - la pacientele care prezintă simptome ale preeclampsiei - la pacientele cunoscute cu valori maxime ale TA anterioară sarcinii </= 90/75 mm Hg	C
Argumentare	Atingerea sau depășirea valorii de 150/100 mm Hg reprezintă o modificare semnificativă pentru aceste paciente. (5, 6)	IV
> Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul antihipertensiv astfel încât TA să se încadreze în limitele de 140 - 155/90 - 105 mm Hg.	C
> Argumentare	Scăderea TA sub valorile de 140 - 155/90 - 105 mm Hg, poate periclita circulația materno-fetală influențând negativ creșterea și bunăstarea fetală. (7, 8, 10, 12 - 17)	IV
> Standard	Medicul trebuie să indice următorul tratament medical antihipertensiv: (7, 9, 13, 17 - 19)	E
>> Standard	Medicul trebuie să indice Labetalolum ca medicament de primă intenție. (vezi anexa 3)	B
>> Argumentare	Labetalolum-ul este unul dintre medicamentele a cărui siguranță pe parcursul sarcinii a fost testată de-a lungul timpului și prin acțiunea sa betablocantă contribuie și la menținerea fluxului uteroplacentar. (20 - 23)	III
>> Standard	În absența Labetalolum-ului, medicul trebuie să indice administrarea de Methyldopum. (vezi anexa 3)	E
>> Argumentare	Methyldopum este unul dintre medicamentele a cărui siguranță pe parcursul sarcinii a fost testată de-a lungul timpului.	
>> Recomandare	Dacă nu exista posibilitatea tratamentului cu Labetalolum sau cu Methyldopum se recomandă ca medicul să indice Nifedipinum. (vezi anexa 3)	C
>> Argumentare	Nifedipinum-ul este unul dintre cei mai puternici agenți vasodilatatori. (15 - 23)	IV
>>> Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice administrarea de Nifedipinum sublingual.	C
>>> Argumentare	Administrarea sublingulă determină scăderea bruscă a TA. (24 - 27)	IV
>>> Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice administrarea de Nifedipinum pacientelor aflate sub tratament cu Magnesii Sulfas.	C
>>> Argumentare	Administrarea concomitentă de Nifedipinum și Magnesii Sulfas determină scăderea bruscă a TA. (21 - 23)	IV
>> Opțiune	Pentru tratamentul antihipertensiv în preeclampsie medicul poate utiliza: Verapamilum (vezi anexa 3) sau Diltiazemum (vezi anexa 3)	C
>> Argumentare	Antagoniștii canalelor de calciu sunt frecvent folosiți în tratamentul HTA și sunt considerați siguri în administrare pe parcursul sarcinii. (16, 19, 24)	IV
>> Standard	Medicul trebuie să nu indice: - restricția de sodiu (sare) - diureticele* - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei	B
>> Argumentare	Datorită efectelor negative asupra circulației materno-fetale (diureticele) și a posibilului efect teratogen (inhibitorii enzimei de conversie). (28)	III
	* Administrarea de diuretice este permisă doar în edemul pulmonar acut. (28)	IV
>> Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice administrarea de Atenololum.	B
>> Argumentare	Atenololum-ul are efect de scădere a volumului plasmatic și a accentuării restricției de creștere intrauterină. (12 - 14)	III
	6.4 Tratamentul antihipertensiv al formei acute de HTA	

Standard	Pentru tratamentul formei acute de hipertensiune medicul trebuie să indice tratament cu Labetalolum: - i.v. bolus - perfuzie venoasă continuă	A
Argumentare	Labetalolum-ul este un alfa-beta blocant cu acţiune rapidă (< 5 min.) şi efectul său durează aproximativ 6 ore. (1 - 7)	Ib
> Recomandare	Se recomandă medicului a nu indica tratamentul cu Labetalolum pacientelor cu astm bronşic.	C
> Argumentare	Labetalolum-ul are atât efect alfa dar şi beta blocant, agravând astmul bronşic. (1 - 3)	IV
Standard	Pentru tratamentul formei acute de hipertensiune medicul trebuie să indice tratament cu Hydralazinum. (vezi anexa 3)	A
Argumentare	Hydralazinum este un vasodilatator arteriolar direct, fără efect asupra circulaţiei venoase, cu efect rapid (10 - 30 min.), ce durează între 2 - 4 ore. (1 - 3, 8 - 12)	Ib
Opţiune	Pentru tratamentul formei acute de hipertensiune medicul poate indica Diazoxidum.	C
Argumentare	Diazoxidum-ul este dovedit prin studii randomizate că este sigur şi eficient în tratamentul puseului acut hipertensiv. (1 - 3)	IV
Opţiune	Pentru HTA refractară la tratament medicul poate indica Nitroprusiatum natrium i.v.	C
Argumentare	Nitroprusiatum natrium este considerat cel mai eficient medicament în urgenţele hipertensive, efectul său începând în câteva secunde de la administrare şi oprindu-se la câteva minute de la stoparea perfuziei. (13)	IV
> Standard	Medicul trebuie să nu utilizeze Nitroprusiatum natrium mai mult de 4 ore.	C
> Argumentare	Datorită pericolului de intoxicaţie cu cianuri. (13)	IV
	6.5 Conduita în criza eclamptică	

Standard	Medicul trebuie să: (1)
	- solicite ajutor de urgenţă pentru imobilizarea pacientei
	- asigure eliberarea de secreţii a căilor respiratorii şi menţinerea permeabilităţii lor cu ajutorul unei pipe Guedel
	- asigure menţinerea pacientei în decubit lateral stâng pentru a scădea riscul de aspiraţie pulmonară
	- indice oxigenarea pacientei pe mască/sondă nazală
	- indice cateterizarea de linii venoase şi administrarea medicaţiei
	- indice anunţarea imediată a:
	  - medicului ATI
	  - medicului şef de secţie obstetrică
	  - medicului neonatolog
	  - întreg personalul din blocul operator, în vederea pregătirii pentru o eventuală operaţie cezariană
	- indice monitorizarea TA
	- indice montarea unei sonde urinare pentru măsurarea exactă a diurezei
		E

Standard	Medicul trebuie să indice administrarea de Magnesii sulfas pentru controlul convulsiilor. (vezi protocol administrare)	E
Standard	Medicul trebuie să evalueze pacienta şi fătul, în vederea alegerii modului de finalizare a naşterii. (1,2)	E
Argumentare	Naşterea reprezintă actul definitiv curativ al hipertensiunii induse de sarcină.	
> Standard	Medicul trebuie să nu indice operaţie cezariană de urgenţă pe baza bradicardiei fetale apărute în primele 3 - 5 min. după administrarea Magnesii sulfas. (1, 2)	E
> Argumentare	Magnesii sulfas trece cu uşurinţă bariera feto-placentară, cauzând reducerea frecvenţei şi a variabilităţii ritmului fetal, fără semnificaţie clinică. Bradicardia fetală apărută pe parcursul convulsiilor trebuie considerată normală dacă durează maxim 3 - 5 minute după stabilizarea pacientei.	
> Standard	Dacă ritmul cardiac fetal nu revine la normal după 20 - 30 min. de tahicardie fetală compensatorie apărută după administrarea Magnesii sulfas, medicul trebuie să evalueze posibilitatea unei alte cauze de suferinţă fetală acută (decolarea de placentă). (1, 2)	E
	6.6 Terapia anticonvulsivantă	
Standard	Medicul trebuie să indice Magnesii sulfas ca fiind tratamentul de elecţie pentru: (1 - 3) - prevenirea apariţiei convulsiilor	A

	- tratamentul convulsiilor - prevenirea recurenţelor convulsive	
Argumentare	Incidenţa episoadelor convulsive este următoarea: (4, 5) - 38 - 55% antepartum - 13 - 36% intrapartum - 5 - 39% la < 48 ore postpartum - 5 - 17% la > 48 ore postpartum	Ia
Recomandare	Se recomandă medicului să indice administrarea de Magnesii sulfas la debut de travaliu sau în inducţia anestezică în cazul operaţiei cezariene la pacientele cu preeclampsie severă.	A
Argumentare	Magnesii sulfas acţionează prin mai multe căi benefice pentru mamă: (6, 11) - vasodilataţie cerebrală - inhibă agregarea placentară - protecţia endoteliului faţă de acţiunea radicalilor liberi	Ia
Recomandare	Se recomandă medicului să indice continuarea tratamentului cu Magnesii sulfas 24 ore postpartum (12 - 48 ore) la pacientele cu preeclampsie severă.	A
Argumentare	Studii randomizate arată scăderea cu 50 - 66% a incidenţei convulsiilor recurente prin administrarea de Magnesii sulfas. (12 - 15)	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului să indice Magnesii sulfas antepartum pentru toate pacientele cu preeclampsie severă la care se încearcă tratament conservator. (2, 6, 7, 13, 14)	C
Argumentare	Apariţia convulsiilor reprezintă indicaţie de naştere imediată şi Magnesii sulfas poate preveni apariţia acestora şi poate contribui astfel la menţinerea tratamentului conservator.	IV
	6.7 Protocol de administrare a Magnesii sulfas	
Standard	Pentru administrarea intravenoasă a Magnesii sulfas medicul trebuie să indice unul dintre protocoale de administrare. (1 - 5) (vezi anexa 3)	E
Standard	Medicul trebuie să indice menţinerea perfuziei cu Magnesii sulfas 20% timp de 24 ore de la ultima criză convulsivă. (1) (vezi anexa 3)	E
Opţiune	Medicul poate indica de asemenea, administrarea intramusculară a Magnesii sulfas. (vezi anexa 3)	E
Argumentare	Se recomandă mai rar administrarea intramusculară datorită efectului mai întârziat faţă de administrarea intravenoasă şi datorită reacţiilor adverse la locul de injectare (în special durere). Datorită faptului că preparatul existent în România are o concentraţie de 20%, injectarea a 25 ml intramuscular (pt. doza de 5 g) este de evitat.	
> Standard	Pe parcursul administrării Magnesii sulfas, medicul trebuie să indice monitorizare astfel: (6, 7) - monitorizare continuă pulsoximetrică - monitorizare diureză o dată/oră - monitorizarea frecvenţei respiratorii o dată/oră - evaluarea reflexelor osteotendinoase o dată la 4 ore - evaluarea stării de conştienţă (scor Glasgow) o dată la 4 ore	E
> Standard	Medicul trebuie să respecte condiţiile de administrare a dozei de întreţinere a Magnesii sulfas: (6, 7) - reflex patelar prezent - respiraţii > 12/min. - diureză > 100 ml/4 ore	E
Standard	Medicul trebuie să nu indice Magnesii sulfas la pacientele cu miastenia gravis.	A
Argumentare	Magnesii sulfas poate precipita apariţia unei crize severe de miastenie. (10 - 13)	Ia
Recomandare	Dacă apar recurenţe ale convulsiilor în timp ce pacienta se află sub tratament cu Magnesii sulfas se recomandă medicului, să indice administrarea unui nou bolus de Magnesii sulfas 20%. (1, 4, 5) (vezi anexa 3)	E
Opţiune	Medicul poate indica administrarea a maxim 2 bolusuri de câte 2 g Magnesii sulfas 20% în cazul recurenţelor convulsive. (1)	E
Opţiune	În cazul în care convulsiile nu sunt controlate prin administrarea Magnesii sulfas medicul poate indica administrarea următoarelor medicamente în următoarea ordine (vezi anexa 3): (6) - Diazepamum - Amobarbitalum - Phenytoinum	E

Standard	Medicul trebuie să indice ca doza maximă de Diazepamum administrată să nu depăşească 30 mg/oră.	B
Argumentare	Efectul benzodiazepinelor de deprimare acută respiratorie atât la făt cât şi la mamă este întâlnit la doze > 30 mg/oră. (2)	IIa
Recomandare	În cazul în care convulsiile se repetă şi sub tratament cu Diazepamum, se recomandă medicului să indice ventilaţie asistată prin intubaţia orotraheală.	E
Argumentare	Ventilaţia asistată prin intubaţie orotraheală rămâne singura alternativă în cazul eşecului tratamentului medicamentos (Magnesii sulfas, Diazepamum)	
Standard	Ca antidot pentru Magnesii sulfas medicul trebuie să indice administrarea de Calcii gluconas 10% în doză de 1 g/i.v. în 7 minute (1,5 ml/min.). (15)	E
> Standard	Medicul trebuie să indice administrarea de Calcii gluconas înaintea apariţiei detresei respiratorii la pacienta aflată în tratament cu Magnesii sulfas dacă apar: (1, 3 - 7) - abolirea reflexelor osteotendinoase sau - mioclonii sau - modificări ECG (tulburări de ritm, hipervoltajul undei T, hipovoltajul undei P, alungirea intervalului PQ/PR, complexe QRS cu durată crescută)	E
	6.8 Naşterea în sarcinile complicate cu preeclampsie	
Recomandare	Când nu există indicaţii obstetricale pentru operaţia cezariană, se recomandă ca medicul să opteze pentru naşterea pe cale vaginală la pacientele preeclamptice. (1)	E
Recomandare	Se recomandă medicului să evite travaliul prelungit la pacientele preeclamptice. (2 - 5)	E
Recomandare	Pentru operaţia cezariană la pacientele preeclamptice se recomandă medicului ATI utilizarea anesteziei: peridurală sau rahidiană după o prealabilă corecţie a hipovolemiei (prin administrarea de 500 - 1000 ml. ser fiziologic).	B
Argumentare	Anestezia generală se evită în general datorită riscului de accentuare a hipertensiunii în momentul inducţiei. (6 - 13)	III
Standard	Medicul ATI trebuie să respecte contraindicaţia anesteziei peridurale/rahidiene la pacientele preeclamptice: nr. trombocite < 70.000 - 100.000/mm.	A
Argumentare	Datorită riscului apariţiei hematomului la locul de puncţie lombară. (14)	IIa
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze la pacientele preeclamptice operaţia cezariană pentru: - sarcinile cu vârsta gestaţională < 30 săptămâni de amenoree sau - sarcinile cu scor Bishop nefavorabil	C
Argumentare	Distocia de dilataţie şi suferinţa fetală acută în travaliu sunt frecvent întâlnite la vârste gestaţionale < 30 săptămâni de amenoree, majoritatea cazurilor (aprox. 66%) necesitând operaţia cezariană de urgenţă. (4)	IV
Recomandare	Pentru pacientele care dezvoltă preeclampsie severă la vârsta gestaţională de 23 - 25 săptămâni de amenoree, refractară la tratament - se recomandă medicului a indica întreruperea evoluţiei sarcinii.	C
Argumentare	Datorită prognosticului materno-fetal rezervat. (15)	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să evite indicarea Methylergometrinum la pacientele cu preeclampsie.	B
Argumentare	Maleatul de ergometrină determină vasoconstricţie în teritoriile carotidiene. (18)	III
Standard	Pacientelor preeclamptice cu sarcina < 34 săptămâni de amenoree, medicul trebuie să le indice corticoterapie.	A
Argumentare	Corticoterapia contribuie la maturarea pulmonară. (17)	Ia
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice corticoterapia pacientelor preeclamptice cu sarcina < 34 săptămâni de amenoree, astfel încât să existe cel puţin 24 ore între ultima administrare şi momentului anticipat al naşterii.	E
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice pacientelor preeclamptice cu sarcina < 34 săptămâni de amenoree: - betamethasonum: două doze injectabil i.m. de 12 mg la interval de 24 ore (de primă intenţie) sau - dexamethasonum: patru doze injectabil i.m. de 6 mg	B

	la interval de 12 ore (în lipsa betamethasonum)	
Argumentare	Studiile efectuate cu privire la administrarea de corticosteroizi nu au evidenţiat beneficii la administrarea unor doze mai mari sau repetate de corticoterapie. (6, 7)	III

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să indice ca TA să fie determinată la fiecare consultaţie prenatală pentru a se putea stabili nivelul bazal al TA. (1)	E
Argumentare	Creșterea TA este în majoritatea cazurilor primul semn ce prevestește apariţia preeclampsiei.	
Opţional	Medicul poate monitoriza și în ambulator pacientele cu vârsta gestaţională < 34 săptămâni de amenoree care au factori de risc sau favorizanţi pentru a dezvolta preeclampsie. (2, 3)	E

Standard	Medicul trebuie să respecte condiţiile monitorizării ambulatorii: (2, 3)
	- TA_S < 150 mm Hg sau TA_D < 100 mm Hg
	- proteinurie < 1 g/24 ore
	- paciente:
	  - fără alte semne sau simptome de preeclampsie severă
	  - compliante
	  - care pot veni la control de 2 ori pe săptămână
		E

Standard	Medicul trebuie să indice ca monitorizarea paraclinică a pacientelor cu preeclampsie ușoară să fie efectuată prin evaluarea dinamică a următoarelor analize: (1 - 3) - hemograma completă - creatinina - ASL, ALT - LDH - acidul uric - proteinurie	E
Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice pacientelor cu preeclampsie ușoară efectuarea testelor de coagulare atâta timp cât nr. de trombocite și ASL, AST sunt normale.	B
Argumentare	Testele de coagulare se modifică doar în stadiile avansate ale afecţiunii. (4)	III
Recomandare	Dacă nr. de trombocitele este < 100.000/mm^3 sau ALT, AST au valori peste dublul valorilor normale la pacientele cu preeclampsie ușoară se recomandă medicului să indice determinarea: - PT (timp de protrombină) - PTT (timp parţial al tromboplastinei) - fibrinogenului plasmatic	C
Argumentare	În cazul în care timpii de coagulare sunt modificaţi, echipa medicală care tratează cazul trebuie să aibă în vedere corectarea lor. (4)	IV
Standard	Medicul curant trebuie să indice la pacientele cu preeclampsie ușoară repetarea săptămânală a analizelor de laborator menţionate la recomandarea anterioară. (2, 3)	E
Argumentare	În cazul acestei afecţiuni, parametrii paraclinici se pot modifica în orice moment.	
Standard	Medicul trebuie să instruiască pacienta cu preeclampsie ușoară în urmărirea mișcărilor active fetale. (2, 3)	E
Argumentare	Sporirea atenţiei pacientei în urmărirea propriei sarcini poate fi benefică pentru prognosticul maternofetal.	
Standard	Medicul trebuie să indice examinarea ecografică obstetrică periodică la gravida cu preeclampsie ușoară.	E
Argumentare	Pentru determinarea RCIU și a oligoamniosului care sunt parametri importanţi ce reflectă starea fetală.	
> Recomandare	În absenţa RCIU și a oligoamniosului se recomandă medicului să indice repetarea examenului ecografic obstetrical la interval de 3 săptămâni.	C
> Argumentare	În această situaţie, riscul deteriorării stării fetale într-un interval < 3 săptămâni este redus. (5 - 7)	IV
> Recomandare	În prezenţa RCIU și a oligoamniosului se recomandă medicului să indice repetarea examenului ecografic de 2 ori pe săptămână.	C
> Argumentare	În această situaţie, riscul deteriorării stării fetale într-un interval relativ scurt (3 zile) (5 - 7) este semnificativ.	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea testului nonstress de 1 - 2 ori/săptămână la pacienta cu	C

	preeclampsie uşoară.	
Argumentare	Apariţia decelerărilor la testul nonstres reprezintă un semnal de alarmă în urmărirea sarcinii. (8 - 10)	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea profilului biofizic săptămânal la pacienta cu preeclampsie uşoară.	C
Argumentare	O valoare scăzută a scorului Manning poate constitui indicaţie pentru naştere. (8 - 10)	IV
Standard	Medicul trebuie să indice ca toate pacientele cu preeclampsie severă să fie internate în spital.	E
Argumentare	Sarcinile cu preeclampsie severă au în general prognostic nefavorabil.	
> Standard	Medicul trebuie să indice ca toate pacientele cu preeclampsie severă spitalizate să fie urmărite din punct de vedere a modificărilor simptomatologiei. (8 - 10) - Tulburări la nivelul sistemului nervos central - tulburări vizuale - cefalee severă - modificări ale statusului mental. - Simptome determinate de distensia capsulei hepatice - durere în hipocondrul drept - durere epigastrică - greaţă, vărsături	E
> Argumentare	Modificarea simptomatologiei materne poate să preceadă criza eclamptică şi se poate reflectă asupra statusului fetal.	
> Standard	Medicul trebuie să indice ca măsurarea TA să se efectueze la interval de 1 oră. (8 - 10)	E
> Argumentare	Măsurarea TA furnizează informaţii importante despre eficacitatea tratamentului antihipertensiv.	
> Standard	Medicul trebuie să indice înregistrarea exactă în Foaia de Observaţie a: (8 - 10) - aportului de lichide - greutăţii corporale - diurezei	E
> Argumentare	Aportul de lichide total (p.o. + i.v.) nu trebuie să depăşească 80 ml/oră în condiţiile unei diureze de minim 30 ml/oră, pentru a scădea riscul apariţiei edemului pulmonar.	
> Standard	Medicul trebuie să indice colectarea de urină pe 24 de ore pentru determinarea în dinamică a: - proteinuriei - clearance-ului creatininei	C
> Argumentare	Funcţia renală este reflectată de valoarea proteinuriei şi a clearance-ului creatininei. (8 - 10)	IV
> Standard	Medicul trebuie să indice următoarele teste de laborator: (8 - 10) - hemogramă completă - ionograma - creatinina - ASL, ALT - LDH - acid uric	E
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice la gravidele cu preeclampsie severă efectuarea velocimetriei Doppler pe artera ombilicală, săptămânal.	B
> Argumentare	Studiile efectuate indică posibilitatea prelungirii sarcinii complicate cu preeclampsie severă dar atent monitorizate cu un interval cuprins între 5 - 19 zile, cu îmbunătăţirea prognosticului materno-fetal. (11 - 16)	III
Standard	Dacă există semne de agravare a preeclampsiei: (8 - 10) - modificări ale parametrilor paraclinici - semne de suferinţă fetală medicul trebuie să indice spitalizarea gravidei, cu reevaluare şi decizie în vederea naşterii.	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul hipertensiunii arteriale induse de sarcină să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Dintre toate categoriile de Hipertensiune arterială indusă de sarcină, medicul trebuie să considere ca fiind urgenţe medico-chirurgicale: - criza eclamptică şi - forma severă de preeclampsie	E
Argumentare	Complicaţiile materno-fetale apar cel mai frecvent în formele severe de preeclampsie şi eclampsie.	

Standard	Pacienta cu eclampsie trebuie spitalizată într-o secţie sau compartiment de terapie intensivă.	E
Standard	Medicul curant care suspectează sau stabileşte diagnosticul de preeclampsie severă - eclampsie, trebuie să contacteze urgent medicul şef de secţie.	E
Argumentare	Pentru stabilirea unei conduite optime ulterioare, adaptate particularităţilor cazului.	
Recomandare	Se recomandă ca împreună cu medicul şef de secţie, medicul curant să elaboreze un plan de conduită.	E
Argumentare	Planul de conduită va fi elaborat în funcţie de situaţia clinică a pacientei, de rezultatele examinărilor clinice şi paraclinice şi de experienţa medicului curant.	
Recomandare	Se recomandă medicului ca urmărirea şi monitorizarea pacientelor cu preeclampsie să se efectueze în maternităţi în care funcţionează departamente de medicină materno-fetală.	E
> Standard	În cazul oferirii tratamentului medical conservator de către medic, acesta trebuie să informeze clar pacientele despre riscurile amânării naşterii şi să documenteze acest lucru.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Evaluare şi diagnostic

Definiţii

1. Cunningham, FG, Lindheimer, MD. Hypertension in pregnancy [see comments]. N Engl J Med 1992; 326:927.
2. Helewa, ME, Burrows, RF, Smith, J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy [see comments]. CMAJ 1997; 157:715.
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: Management of preeclampsia. Technical Bulletin 1986; No 91.
6. Report of the National Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S1-S22
7. Brown MA, BuddleML, Farrell T, et al: Randomised trial of management of hypertensive prergnancies by Korotkoff phase IV or phase V. Lancet 1998; 352:777-781.

Investigaţii diagnostice

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22 Level III
2. Campbell, DM, MacGillivray, I. Preeclampsia in second pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92:131.
3. Sibai, BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1520.
4. Milne, F, Redman, C, Walker, J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. BMJ 2005; 330:576.
5. Duckitt, K, Harrington, D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330:565.
6. Lockwood, CJ, Rand, JH. The immunobiology and obstetrical consequences of antiphospholipid antibodies. Obstet Gynecol Surv 1994; 49:432.
7. Kupferminc, MJ, Eldor, A, Steinman, N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999; 340:9.
8. Cotter, AM, Molloy, AM, Scott, JM, Daly, SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for the development of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:781.
9. Wolfberg, AJ, Lee-Parritz, A, Peller, AJ, Lieberman, ES. Association of Rheumatologic Disease With Preeclampsia. Obstet Gynecol 2004; 103:1190.
10. Dekker, GA, Sibai, BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1359.
11. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. Obstet Gynecol 2002; 99:159.
12. Lain, KY, Roberts, JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA 2002; 287:3183.
13. Xiong, X, Fraser, WD, Demianczuk, NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: A population-based study. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:1013.

14. Brown, MA, Robinson, A, Jones, M. The white coat effect in hypertensive pregnancy: much ado about nothing?. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:474.
15. Dawson, LM, Parfrey, PS, Hefferton, D, et al. Familial risk of preeclampsia in newfoundland: a population-based study. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1901.
16. Nilsson, E, Salonen Ros, H, Cnattingius, S, Lichtenstein, P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. BJOG 2004; 111:200.
17. Sibai, BM, Ewell, RJ, Levine, RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:1003.
18. Sibai, BM, Ramadan, MK, Chari, RS, Friedman, SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:125.
19. van Pampus, MG, Wolf, H, Mayruhu, G, et al. Long-term follow-up in patients with a history of (H)ELLP syndrome. Hypertens Pregnancy 2001; 20:15.
20. Sullivan, CA, Magann, EF, Perry, KG Jr, et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:940.
21. Garovic VD. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 2000; 75/1071-1076
22. The Sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection evaluation and treatment ao high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446 (Level III)
23. Impey, L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100:959.
24. Magee, LA, Ornstein, MP, von Dadelszen, P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999; 318:1332.
25. Magee, LA, Cham, C, Waterman, EJ, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ 2003; 327:955.
26. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: S1-S22 Level III
27. Campbell, DM, MacGillivray, I. Preeclampsia in second pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92:131.
28. Fadel, HE, Northrop, G, Misenhimer, HR. Hyperuricemia in pre-eclampsia: A reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1976; 125:640.
29. Lim, KH, Friedman, SA, Ecker, JL, et al. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:1067.
30. Powers, RW, Bodnar, LM, Ness, RB, et al. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:160.
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic hypertension in pregnancy. ACOG practice bulletin #29. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2001
32. Sibai, BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100:369.
33. Saudan, P, Brown, MA, Buddle, ML, Jones, M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia?. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:1177.
34. Magee, LA, Schick, B, Donnenfeld, AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:823.
35. Xiong, X, Fraser, WD, Demianczuk, NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: A population-based study. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:1013.
36. Brown, MA, Robinson, A, Jones, M. The white coat effect in hypertensive pregnancy: much ado about nothing?. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:474.
37. Dawson, LM, Parfrey, PS, Hefferton, D, et al. Familial risk of preeclampsia in newfoundland: a population-based study. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1901.
38. Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH: Plasmaurate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. Lancet 1976; 1:1370-1373
39. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, etal: Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986; 155:501-509.
40. Weinstein L: Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1985; 66:657-660
41. Barton, JR, O'Brien, JM, Bergauer, NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:979.
42. Saudan, P, Brown, MA, Buddle, ML, Jones, M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia?. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:1177.
43. Buchbinder, A, Sibai, BM, Caritis, S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:66.
44. Hauth, JC, Ewell, MG, Levine, RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol 2000; 95:24.
45. Knuist, M, Bonsel, GJ, Zondervan, HA, Treffers, PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. Int J Gynaecol Obstet 1998; 61:127.
46. Cunningham FG, Grant NF, Leveno KJ, et al (eds): Hypertensive disorders in pregnancy. In Williams Obstetrics, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 567 - 618

47. MacGillivray I: Some observations on the incidence of preeclampsia. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1958; 65:536-539
48. Tervila L, Goecke C, Timonen S: Estimation of gestosis of pregnancy (EPH-gestosis). Acta Obstet Gynecol Scand 1973; 52:235-243
49. Bricker L, Neilson JP: Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks): Cochrane Review. In The Cochrane Library, Issue 3. Oxford, UK, Update Software, 2003
50. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, et al: A randomized trial using ultrasound to identify the high risk fetus in a low-risk population. Obstet Gynecol 2003; 101:626-632
51. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA: Prediction of the small for gestational age infant: Which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol 1992; 80:1030-1038
52. Chauban SP, Sanderson M, Hendrix NW, et al: Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1473-1478
53. Proud J, Grant AM: Third trimester placental grading by ultrasonography as a test of fetal wellbeing. BMJ 1987; 294:1641-1647
54. Thornton JG, Lilford RJ: Do we need randomized trials of antenatal tests of fetal wellbeing? Br J Obstet Gynaecol 1993; 100:197-200
55. Bricker L, Neilson JP: Routine Doppler ultrasound in pregnancy: Cochrane Review. In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford, UK, Update Software, 2003
56. Karsdorp VH, van Vugt JM, Van Geijn HP, et al: Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet 1994; 344:1664-1668
57. Pattinson RC, Norman K, Odendaal HJ, et al: The role of Doppler velocity waveforms in the management of high risk pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101:114-120
58. Todros T, Ronco G, Fianchino O, et al: Accuracy of the umbilical arteries Doppler flow velocity waveforms in detecting adverse perinatal outcomes in a high risk population. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75:113-119
59. Alfirevic Z, Neilson JP: Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1379-1387
60. Goffinet F, Paris-Llado J, Nisand I, Breart G: Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies: A review of randomised controlled triald. Br Obstet Gynaecol 1997; 104:425-430

Diagnosticul formei severe de preeclampsie

1. Barton, JR, O'Brien, JM, Bergauer, NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:979.
2. Saudan, P, Brown, MA, Buddle, ML, Jones, M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia?. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:1177.
3. Buchbinder, A, Sibai, BM, Caritis, S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:66.
4. Hauth, JC, Ewell, MG, Levine, RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol 2000; 95:24.
5. Knuist, M, Bonsel, GJ, Zondervan, HA, Treffers, PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. Int J Gynaecol Obstet 1998; 61:127.

Conduită

Tratamentul formelor uşoare de preeclampsie

1. Nassar AH, Adra Am, Chakhtoura N, et al: Severe preeclampsia remote from term: Labor induction or elective cesarean delivery? Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1210-1213
2. Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ: Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: Is induction of labor harmful? Obstet Gynecol 1999; 93:485-488
3. Sibai BM, Gonzales AR, Mabie WC, Moretti M: A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol 1987; 70:323-327
4. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy-Management Options. Saunders 2005-third edition 36-772-809
5. Kroner C, Turnbull D, Wilkinson C: Antenatal day care units versus hospital admission for women with complicated pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001: CD0011803
6. Sibai, BM, Mercer, BM, Schiff, E, Friedman, SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 - 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:818.
7. Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903

Tratamentul medical conservator al formelor severe de preeclampsie

1. Lang, RM, Pridjian, G, Feldman, T, et al. Left ventricular mechanics in preeclampsia. Am Heart J 1991; 121:1768.

2. Bosio, PM, McKenna, PJ, Conroy, R, O'Herlihy, C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 94:978.
3. Visser, W, Wallenburg, HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. Hypertension 1991; 17:1072.
4. Hankins, GD, Wendel, GD Jr, Cunningham, FG, Leveno, KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:506.
5. Cotton, DB, Lee, W, Huhta, JC, Dorman, KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:523.
6. Phelan, JP, Yurth, DA. Severe preeclampsia. I. Peripartum hemodynamic observations. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:17.
7. Clark, SL, Greenspoon, JS, Aldahl, D, Phelan, JP. Severe preeclampsia with persistent oliguria: management of hemodynamic subsets. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:490.
8. Mabie, WC, Ratts, TE, Sibai, BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1443.
9. Odendaal, HJ, Pattinson, RC, Bam, R, et al. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28 - 34 weeks' gestation: A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1990; 76:1070.
10. Sibai, BM, Mercer, BM, Schiff, E, Friedman, SA. Aggressive versus expectant management ofsevere preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:818.
11. Schiff, E, Friedman, SA, Kao, L, Sibai, BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1313.
12. Hall, DR, Odendaal, HJ, Steyn, DW, Grive, D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77:1.
13. Schiff, E, Friedman, SA, Kao, L, Sibai, BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:1313.
14. Hall, DR, Odendaal, HJ, Steyn, DW, Grive, D. Urinary protein excretion and expectant management of early onset, severe preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77:1.
15. Chang, EY, Menard, MK, Vermillion, ST, et al. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1414.
16. Chammas, MF, Nguyen, TM, Li, MA, et al. Expectant management of severe preterm preeclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery?. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:853.
17. Chari, RS, Friedman, SA, O'Brien, JM, Sibai, BM. Daily antenatal testing in women with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:1207.
18. Buchbinder, A, Sibai, BM, Caritis, S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:66.
19. Hauth, JC, Ewell, MG, Levine, RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol 2000; 95:24.
20. Knuist, M, Bonsel, GJ, Zondervan, HA, Treffers, PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. Int J Gynaecol Obstet 1998; 61:127.
21. Barton, JR, O'Brien, JM, Bergauer, NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:979.
22. Saudan, P, Brown, MA, Buddle, ML, Jones, M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia?. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:1177.
23. Sibai BM: Preeclampsi-Eclampsia. Curr Prob Obstet Gynecol Fertil 1990; 13:1-45
24. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:951-963
25. Sibai BM: Preeclampsi-Eclampsia: Maternal and perinatal outcomes. Contemp Obstet Gynecol 1988; 32:109-118.
26. Gedekoh RH, Hayashi TT, MacDonald HM: Eclampsiaat Magee-Womens Hospital, 1970-1980. Am J Obstet Gynecol 1981; 140:860-866
27. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy-Management Options. Saunders 2005-third edition
28. Sibai, BM. Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996; 335:257.
29. Hall, DR, Odendaal, HJ, Steyn, DW, Grove, D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia: maternal outcome. BJOG 2000; 107:1252.
30. Sibai, BM, Akl, S, Fairlie, F, Moretti, M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstet gynecol 1990; 163:733.
31. Haddad, B, Deis, S, Goffinet, F, et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1590.

Tratamentul antihipertensiv în preeclampsie

1. CunninghamFG, Gant NF, Leveno KL, et al: Hypertensive disordersin pregnancy. In Williams Obstetrics, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 567 - 618
2. Report of th eNational Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S1-S22
3. Lubbe WF: Hypertension in pregnancy: Whom and how to treat. Br J Clin Pharmacol 1987; 24:15S-20S
4. Sibai BM: Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996; 335:257-265

5. Haddad, B, Deis, S, Goffinet, F, et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1590.
6. Cunningham, FG, Lindheimer, MD. Hypertension in pregnancy [see comments]. N Engl J Med 1992; 326:927.
7. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Instititutes of Health, Washington, DC 2000. 390 - 396.
8. The Sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection evaluation and treatment ao high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157:2413-2446 (Level III)
9. Lindenstrom, E, Boysen, G, Nyboe, J. Influence of systolic and diastolic blood pressure on stroke risk: a prospective observational study. Am J Epidemiol 1995; 142:1279.
10. Lewington, S, Clarke, R, Qizilbash, N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903.
11. Sibai, BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102:181.
12. Remuzzi, G, Ruggenenti, P. Prevention and treatment of pregnancy-associated hypertension: What have we learned in the last 10 years? Am J Kidney Dis 1991; 18:285.
13. Martin, JN Jr, Thigpen, BD, Moore, RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet Gynecol 2005; 105:246.
14. Sibai, BM, Barton, JR, Akl, S, et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:879.
15. von Dadelszen, P, Magee, LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. J Obstet Gynaecol Can 2002; 24:941.
16. Montan, S, Ingemarsson, I, Marsal, K, Sjoberg, NO. Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy: Effects on fetal hemodynamics. BMJ 1992; 304:946.
17. Butters, L, Kennedy, S, Rubin, PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. BMJ 1990; 301:587.
18. Lydakis, C, Lip, GY, Beevers, M, Beevers, DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. Am J Hypertens 1999; 12:541.
19. Sibai, BM. Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100:369.
20. Michael CA: The evaluation of labetalol in the treatment of hypertension complicating pregnancy. Br J Clin Pharmacol 1982; 13:127S-131S
21. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E: A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1987; 70:328-333
22. Lunell NO, Lewander R, Mamoun I, et al: Uteroplacental blood flow in pregnancy induced hypertension. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1984; 169:28-35
23. Magee LA, Elran E, Bull SB, et al: Risks and benefits of betareceptor blockers for pregnancy hypertension: Overview of the randomized trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 88:15-26
24. Sibai, BM, Barton, JR, Akl, S, et al. A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:879.
25. Magee, LA, Schick, B, Donnenfeld, AE, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:823.
26. Podymow, T, August, P, Umans, JG. Antihypertensive therapy in pregnancy. Semin Nephrol 2004; 24:616.
27. Fenakel, K, Fenakel, G, Appelman, Z, et al. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1991; 77:331.
28. Smith, P, Anthony, J, Johanson, R. Nifedipine in pregnancy. BJOG 2000; 107:299.
29. O'Mailia, JJ, Sander, GE, Giles, TD. Nifedipine-associated myocardial ischemia or infarction in the treatment of hypertensive urgencies. Ann Intern Med 1987; 107:185.
30. Grossman, E, Messerli, FH, Grodzicki, T, Kowey, P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies?. JAMA 1996; 276:1328.
31. Impey, L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100:959.
32. Cooper, WO, Hernandez-Diaz, S, Arbogast, PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med 2006; 354:2443.

Tratamentul antihipertensiv al formei acute de HTA - terapia acuta i.v.

1. Magee, LA, Ornstein, MP, von Dadelszen, P. Fortnightly review: management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999; 318:1332.
2. Magee, LA, Cham, C, Waterman, EJ, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. BMJ 2003; 327:955.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG practice bulletin #33. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2002. Obstet Gynecol 2002;.
4. Michael CA: The evaluation of labetalol in the treatment of hypertension complicating pregnancy. Br J Clin Pharmacol 1982; 13:127S-131S
5. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM, Amon E: A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1987; 70:328-333
6. Lunell NO, Lewander R, Mamoun I, et al: Uteroplacental blood flow in pregnancy induced hypertension. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1984; 169:28-35

7. Magee LA, Elran E, Bull SB, et al: Risks and benefits of betareceptor blockers for pregnancy hypertension: Overview of the randomized trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 88:15-26
8. American College of Obstetrics and Gynecologists: Management of preeclampsia. Technical Bulletin 1986; No 91.
9. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF: CArdiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension seen with intravenously given hydralazine bolus. Surg Gynecol Obstet 1985; 161:240-244
10. Hallak M, Berman RF, Irtenkauf SM, et al: Peripheral magnesium sulfate enters the brain and increases the threshold for hippocampal seizures in rats. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1605-1610
11. Clark SL, Cotton DB: Clinical indications for pulmonar artery catherization in the patient with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:453-458
12. Cotton DB, Longmire S, Jones MM, et al: Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension: Effects of intravenous nitrogliceryn coupled with blood volume expansion. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:1053-1059

Conduita în criza eclamptică

1. Sibai, BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005; 105:402.
2. Paul, RH, Koh, KS, Bernstein, SG. Changes in fetal heart rate-uterine contraction patterns associated with eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1978; 130:165.
3. Douglas, KA, Redman, CW. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 1994; 309:1395.
4. Brown CEL, Purdy P, Cunningham FG,: Head computed tomographic scans in women with eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:915-920
5. Pollak VE, Nettles JB: The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. Medicine 1960; 39:469-526
6. Sibai BM: Eclampsia. In Rubin PC (ed): Handbook of Hypertension: Hypertension in Pregnancy. Amsterdam Elsevier 1988, pp 320 - 340.
7. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson Gd, et al: Eclampsia Observations from 67 recent cases. Obstet Gynecol 1981; 58: 609 - 613

Terapia anticonvulsivantă

1. Hall, DR, Odendaal, HJ, Steyn, DW, Grove, D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia: maternal outcome. BJOG 2000; 107:1252.
2. Lucas, MJ, Leveno, KJ, Cunningham, FG. A comparison of magnesium sulphate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 1995; 333:201.
3. Duley, L, Gulmezoglu, AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2001; :CD002960.
4. Tuffnell, DJ, Jankowicz, D, Lindow, SW, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. BJOG 2005; 112:875.
5. Sibai, BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005; 105:402
6. Sibai, BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1520.
7. Hall, DR, Odendaal, HJ, Smith, M. Is the prophylactic administration of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia indicated prior to labour?. BJOG 2000; 107:903.
8. Hallak M, Berman RF, Irtenkauf SM, et al: Peripheral magnesium sulfate enters the brain and increases the threshold for hippocampal seizures in rats. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1605-1610
9. Cotton DB, Hallak M, Janusz C, et al: Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-Daspartate-induced seizures. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:974-978
10. Hallak M, Berman RF, Irtenkauf SM, et al: Magnesium sulfate treatment decreases N-methyl-D-aspartate receptor binding in the rat brain: An autoradiographic study. J Soc Gynecol Invest 1994; 1:25-30
11. Hallak M, Irtenkauf SM, Cotton DB: Effect of magnesium sulfate on excitatory amino acid receptors in the rat brain: I. N-methyl-D-aspartate recptor channel complex. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:575-581
12. Ascarelli, MH, Johnson, V, May, WL, et al. Individually determined postpartum magnesium sulfate therapy with clinical parameters to safely and cost-effectively shorten treatment for pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:952.
13. Isler, CM, Barrilleaux, PS, Rinehart, BK, et al. Repeat postpartum magnesium sulfate administration for seizure prophylaxis: is there a patient profile predictive of need for additional therapy?. J Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11:75.
14. Isler, CM, Barrilleaux, PS, Rinehart, BK, et al. Postpartum seizure prophylaxis: using maternal clinical parameters to guide therapy. Obstet Gynecol 2003; 101:66.
15. Fontenot, MT, Lewis, DF, Frederick, JB, et al. A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia: Use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1788.
16. Sibai, BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1520
17. Pasch T, Schulz V, Hoppelshauser G: Nitroprusside-induced formation of cyanide and its detoxication with thiosulfate during deliberate hypotension. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5:77-85.

Protocol de administrare a sulfatului de magneziu

1. Witlin, AG, Sibai, BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 1998; 92:883.
2. The eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia trial. LAncet 1995; 345:1455-1463
3. Coetzee EJ, Dommisse J, Anthony J: A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in management of women with severe preeclampsia. BJOG 1998; 105:300-303
4. Witlin AG, Sibai BM: MAgnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 1998; 92:883-889
5. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG: A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 1995; 333:201-205
6. Slater RM, Wilkox FL, Smith WD, et al: Phenytoin infusion in severe pre-eclampsia. Lancet 1987; 1:1417-1420.
7. Lubbe WF: Hypertension in pregnancy: Whom and how to treat. Br J Clin Pharmacol 1987; 24:15S-20S
8.
9. Duley, L, Gulmezoglu, AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2001; :CD002960.
10. Olah, KS, Redman, CW, Gee, H. Management of severe, early pre-eclampsia: is conservative management justified?. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 51:175.
11. Eisenbud, E, LoBue, CC. Hypocalcemia after therapeutic use of magnesium sulfate. Arch Intern Med 1976; 136:688.
12. Monif, GR, Savory, J. Iatrogenic maternal hypocalcemia following magnesium sulfate therapy. JAMA 1972; 219:1469.
13. Koontz, SL, Friedman, SA, Schwartz, ML. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1773.
14. Ganzevoort, JW, Hoogerwaard, EM, van der, Post JA. [Hypocalcemic delirium due to magnesium sulphate therapy in a pregnant woman with pre-eclampsia]. Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 146:1453.
15. American College of Obstetrics and Gynecologists: Management of preeclampsia. Technical Bulletin 1986; No 91.

Naşterea în sarcinile complicate cu preeclampsie

1. Coppage, KH, Polzin, WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes: Is immediate cesarean delivery beneficial?. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:921.
2. Nassar, AH, Adra, AM, Chakhtoura, N, et al. Severe preeclampsia remote from term: labor induction or elective cesarean delivery?. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1210.
3. Alexander, JM, Bloom, SL, McIntire, DD, Leveno, KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful?. Obstet Gynecol 1999; 93:485.
4. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA: The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:951-963
5. Dildy GA, Cotton DB, Phelan JP: Compications of pregnancy-induced hypertension. In Clark SL, Cotton DB, Hankins GDV, Phelan JP (eds): Critical Care Obstetrics, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1991, pp 251 - 288
6. Report of the National Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183:S1-S22
7. Cunningham FG, Grant NF, Leveno KJ, et al (eds): Hypertensive disorders in pregnancy. In Williams Obstetrics, 21st ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 567 - 618
8. Asling JH: Hypotension after regional anesthesia. In Shnider SM (ed): Obstetrical Anesthesia: Current Concepts and Practice. Baltimore, Williams & Wilkins, 1970, pp 158 - 163
9. Clark RB, Thompson DS, Thompson CH: Prevention of spinal hypotension associated with cesarean section. Anesthesiology 1976; 45:670-674
10. Moore TR, Key TC, Reisner LS, Resnik R: Evaluation of the use of continous lumbar epidural anesthesia for hypertensive pregnant woman in labor. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:404-412
11. Hodgkinson R, Husain FJ, Hayashi RH: Systemic and pulmonary blood pressure during cesarean section in parturients with gestational hypertension. Can Anaesth Soc J 1980; 27:389-393
12. Newsome LR, Bramwell RS, Curling PE: Severe preeclampsia: Hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. Anesth Analg 1986; 65:31-36
13. Wheeler AS, Harris BA: Anesthesia for pregnancy-induced hypertension. Clin Perinatol 1982; 9:95-111
14. Mayan, H, Hourvitz, A, Schiff, E, Farfel, Z. Symptomatic hypocalcaemia in hypermagnesaemia-induced hypoparathyroidism, during magnesium tocolytic therapy--possible involvement of the calcium-sensing receptor. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:1764.
15. Jenkins, SM, Head, BB, Hauth, JC. Severe preeclampsia at less than 25 weeks of gestation: Maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2002; 186:790.
16. Martin, JN Jr, Thigpen, BD, Moore, RC, et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet Gynecol 2005; 105:246.
17. Chang, EY, Menard, MK, Vermillion, ST, et al. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1414.
18. WHO Department of Reproductive Health and Research - Managing Complications in Pregnancy and Childbirth 2005 S34-S50

Monitorizare şi Urmărire

1. Higgins, JR, Walshe, JJ, Halligan, A, et al. Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae?. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:356.
2. Barton, JR, Stanziano, GJ, Sibai, BM. Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:765.
3. Tuffnell, DJ, Lilford, RJ, Buchan, PC, et al. Randomised controlled trial of day care for hypertension in pregnancy. Lancet 1992; 339:224.
4. Barron, WM, Heckerling, P, Hibbard, JU, Fisher, S. Reducing unnecessary coagulation testing in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 94:364.
5. Thornton JG, Lilford RJ: Do we need randomized trials of antenatal tests of fetal wellbeing? Br J Obstet Gynaecol 1993; 100:197-200
6. Bricker L, Neilson JP: Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks): Cochrane Review. In The Cochrane Library, Issue 3. Oxford, UK, Update Software, 2003
7. Chauban SP, Sanderson M, Hendrix NW, et al: Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1473-1478
8. Hall, DR, Odendaal, HJ, Steyn, DW, Grove, D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia: maternal outcome. BJOG 2000; 107:1252.
9. Sibai, BM, Akl, S, Fairlie, F, Moretti, M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstet gynecol 1990; 163:733.
10. Haddad, B, Deis, S, Goffinet, F, et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1590.
11. Bricker L, Neilson JP: Routine Doppler ultrasound in pregnancy: Cochrane Review. In: The Cochrane Library, Issue 3. Oxford, UK, Update Software, 2003.
12. Karsdorp VH, van Vugt JM, Van Geijn HP, et al: Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet 1994; 344:1664-1668
13. Pattinson RC, Norman K, Odendaal HJ, et al: The role of Doppler velocity waveforms in the management of high risk pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101:114-120
14. Todros T, Ronco G, Fianchino O, et al: Accuracy of the umbilical arteries Doppler flow velocity waveforms in detecting adverse perinatal outcomes in a high risk population. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75:113-119
15. Alfirevic Z, Neilson JP: Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1379-1387
16. Goffinet F, Paris-Llado J, Nisand I, Breart G: Umbilical artery Doppler velocimetry in unselected and low risk pregnancies: A review of randomised controlled triald. Br Obstet Gynaecol 1997; 104:425-430

ANEXE

1.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
1.2 Medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii indusă de sarcină

1.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.

Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

1.2 Medicamente utilizate în tratamentul hipertensiunii indusă de sarcină

Numele medicamentului	Magnesii sulfas
Indicații	Criza eclamptică Preeclampsie severă Edem cerebral Tulburări de irigație cerebrală
Doza pentru adulți	Se administrează 4 - 6 g i.v. lent doză de încărcare urmată de doză de întreținere de 2 - 3 g/oră Protocol Pritchard: Doza inițială de încărcare: 4 g (20 ml soluție 20%) i.v. lent, în timp de 4 minute, urmată de: câte 5 g (10 ml soluție 50%) injectabil intramuscular profund, în fiecare fesă. În cazul în care convulsiile persistă, după 15 min. de la administrarea dozei de încărcare se administrează din nou o doză de 2 g în decurs de 2 min. Doza de întreținere: 5 g (10 ml soluție 50%) i.m. la interval de 4 ore, alternativ. Protocol Sibai: Doza de încărcare: 6 g i.v. (60 ml soluție 20%) în decurs de 20 minute. Doza de întreținere: 2 - 3 g/oră i.v. În cazul reapariției convulsiilor se administrează 2 - 4 g bolus i.v. în decurs de 5 min Timp de 24 ore de la ultima criză convulsivă: P.e.v. cu Magnesii sulfas 20% în ritmul 1 - 2 g/oră, timp de 24 ore de la ultima criză convulsivă sau câte 5 g injectabil intramuscular profund, în fiecare fesă urmată de o doză de întreținere de 5 g intramuscular, la 4 ore. Recurențe ale convulsiilor în timp ce pacienta se află sub tratament cu Magnesii sulfas: se recomandă administrarea unui nou bolus de Magnesii sulfas 20%, 2 g/15 - 20 minute i.v.
Contraindicații	Reacții alergice anterioare Boala Addison Hepatită Miastenia gravis
Interacțiuni	Administrat împreună cu Nifedipinum accentuează blocada neuromusculară Potențează efectele hipnoticelor și sedativelor Accentuează efectul toxic al Ritodrinum-ului
Sarcină	Categoria A Traversează cu ușurință bariera fetoplacentară
Atenție!	Prudență în cazul disfuncțiilor renale Condiții de administrare: reflex patelar prezent, respirații > 12/min, diureză > 100 ml/4 ore Reacții adverse: transpirație, roșeață, căldură, scăderea TA, grețuri, vărsături, cefalee, tulburări vizuale, palpitații, slăbiciune musculară Toxicitatea Mg: 8 - 10 mEq/l: dispariția reflexelor

	osteotendinoase, 10 - 15 mEq/l: paralizie respiratorie, 20 - 25 mEq/l: stop cardiac

Numele medicamentului	Hydralazinum
Indicaţii	Asigură controlul HTA în 95% din cazurile de eclampsie Vasodilatator cu acţiune directă asupra arteriolelor Ameliorează perfuzia uterină
Doza pentru adulţi	5 mg. i.v. în decurs de 15 - 20 min. SAU 5 mg/i.v. în 1 - 2 min. apoi (după 20 min.) 5 - 10 mg bolus până la o doză maximă de 20 mg. Efectul apare în 15 min. efectul maxim se obţine în 30 - 60 min. Durata de acţiune: 4 - 6 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită Stenoză mitrală
Interacţiuni	Creşte toxicitatea IMAO şi a betablocantelor Indometacinul scade efectul Hydralazinum
Sarcină	Categoria C
Atenţie!	Precauţie în disfuncţiile miocardice, boli coronariene

Numele medicamentului	Diazepamum
Indicaţii	Tratamentul crizei eclamptice cu condiţia existenţei unui acces rapid la intubaţia orotraheală
Doza pentru adulţi	5 mg i.v. în 60 de secunde SAU 0,1 - 3 mg/Kgc în 60 sec. (Doza maximă: 30 mg)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită Glaucom cu unghi închis
Interacţiuni	Potenţează efectul benzodiazepinelor, al fenotiazinelor, al barbituricelor şi al alcoolului
Sarcină	Categoria D
Atenţie!	Poate determina stop cardiorespirator matern şi fatal atunci când este administrat rapid, depresie respiratorie la nou-născut, hipotonie

Numele medicamentului	Phenytoinum
Indicaţii	Criza convulsivă eclamptică cu condiţia monitorizării cardiace (determină bradicardie şi hipotensiune)
Doza pentru adulţi	Doză de încărcare de 10 mg/kg (ritm maxim: 50 mg/min), urmată de o doză de întreţinere de 5 mg/kg, la 2 ore de la administrarea dozei de încărcare SAU 20 mg/kgc iv
Contraindicaţii	Hipersensibilitate cunoscută Bloc sinoatrial Bloc atrioventricular gradul III
Interacţiuni	Poate diminua efectele contraceptivelor orale, corticosteroizilor, doxiciclinei, estrogenilor
Sarcină	Categoria D
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul disfuncţiilor hepatice Stop cardiac la administrarea rapidă

Numele medicamentului	Labetalolum
Indicaţii	Alfa şi betablocant neselectiv, folosit în tratamentul crizei eclamptice Nu determină hipoperfuzie uterină. Nu se asociază cu restricţie de creştere.
Doza pentru adulţi	IV: Se administrează 20 mg doza iniţială bolus apoi doza se creşte progresiv până la un maxim total de 300 mg (ex.: 20 mg - 40 mg - 80 mg - 80 mg - 80 mg) SAU 20 mg i.v. bolus, apoi doze de 20 - 80 mg la interval de 10 min. până la obţinerea efectului sau până la o doză totală de 220 - 300 mg Poate fi administrat şi în perfuzie continuă (1 mg/kgc/oră) SAU 1 - 2 mg/min. Efectul hipotensor apare în 5 min. este maxim în

	10 - 20 de min. şi durează între 45 min. - 6 ore Oral: 100 mg de 2 ori/zi. Doza maximă 2400 mg/zi (800 mg p.o. de 3 x/zi)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată Soc cardiogen, edem pulmonar, bradicardie, blocatrioventricular, insuficienţă cardiacă decompensată, astm bronşic
Interacţiuni	Scade efectul diureticelor şi creste toxicitatea Methotrexatumului, Lithiumului, salicilaţi Diminuă tahicardia produsă de administrarea Nifedipinum-ului
Sarcină	Categoria C
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul insuficienţei hepatice

Numele medicamentului	Nifedipinum
Indicaţii	Blocant al canalelor de calciu, vasodilatator arteriolar puternic, indicat în tratamentul hipertensiunii induse de sarcină
Doza pentru adulţi	Comprimate de 10 mg 30 - 90 mg p.o./zi cu posibilitatea creşterii dozei la intervale de 7 - 14 zile până la doza maximă 120 mg/zi
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la Nifedipinum
Interacţiuni	Betablocante, opioide, blocanţi H_2
Sarcină	Categoria C
Atenţie!	Poate determina hipotensiune severă, poate favoriza apariţia edemelor membrelor inferioare De evitat în sarcinile cu RCIU severă

Numele medicamentului	Methyldopum
Indicaţii	Antihipertensiv de tip central, considerat de primă linie în tratamentul hipertensiunii induse de sarcină
Doza pentru adulţi	Oral 250 mg de 2 sau 3 ori/zi, doza maximă 3 g/zi
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată Hepatită acută
Interacţiuni	Barbiturice, fier, IMAO, simpatomimetice, fenotiazine, betablocante
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Poate induce somnolenţă Se recomandă prudenţă la pacientele cu disfuncţie renală

Numele medicamentului	Nitroprusiatum
Indicaţii	Reduce rezistenţa periferică prin acţiune directă asupra muscularei arteriolare şi venoase Antihipertensiv cu acţiune rapidă şi de scurtă durată Rezervat cazurilor refractare la tratament
Doza	Doză: 0,25 mcg/kg/min pev continuă SAU 0,25 - 0,5 mcg/Kg/min., timp de maxim 4 ore Doză maximă: 5 mcg/kg/min.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate la Nitroprusiatum Fibrilaţie atrială, flutter atrial
Interacţiuni	Precauţie în cazul asocierii cu blocante neuromusculare (accentuează efectul) Poate determina colita pseudo-membranoasă
Sarcina	Categoria C
Atenţie!	Administrat > 4 ore există riscul intoxicaţiei fetale cu cianuri Se recomandă doze mai mici la pacientele cu disfuncţie hepatică, renală, hipotiroidism

Numele medicamentului	Verapamilum
Doza pentru adulţi	Oral: 40 - 80 mg p.o. sau de 3 ori/zi I.V. 5 - 10 mg. urmată de o nouă doză de 5 - 10 mg după 15 - 30 de min. dacă tensiunea nu scade

	suficient
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită Bloc atrioventricular grad III, SSS (sick sinus sindrom), hipotensiune (TA_S sub 90 mm Hg)
Interacţiuni	Carbamazepinum, Digoxinum, Ciclosporinum, Amiodaronum, betablocante, Cimetidinum, Theophyllinum
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Poate determina creşterea tranzitorie a transaminazelor, a fosfatazei alcaline sau a bilirubinei Doze scăzute la pacientele cu insuficienţă hepatică

Numele medicamentului	Diltiazemum
Doza pentru adulţi	60 mg p.o. de 3 ori/zi
Contraindicaţii	Hipersensibilitate la oricare dintre componenţii produsului; Blocul atrioventricular grad II sau III, Boala nodului sinusal
Interacţiuni	Carbamazepinum, Digoxinum, Cimetidinum
Sarcină	Categoria C
Atenţie!	Insuficienţă hepatică; insuficienţă renală; Prudenţă la şoferi şi persoane cu activităţi de precizie

Numele medicamentului	Diazoxid
Doza pentru adulţi	15 mg i.v. din 3 în 3 min. până la o doză maximă de 300 mg
Contraindicaţii	Hipersensibilitate la oricare dintre componenţii produsului; la Sulfonamide sau diuretice tiazidice;
Interacţiuni	Nu sunt precizate
Sarcină	Categoria C
Atenţie!	Se asociază cu scăderea bruscă a tensiunii arteriale şi poate determina suferinţă fetală acută

Numele medicamentului	Amobarbitalum
Doza pentru adulţi	250 mg i.v./3 - 5 min.
Contraindicaţii	Alergie sau intoleranţă la barbiturice, porfirie hepatică acută, insuficienţă respiratorie, hepatică sau renală
Interacţiuni	Prudenţă la asocierea cu alte deprimante de tip central, băuturi alcoolice, Poate scădea eficacitatea anticoagulantelor cumarinice, estroprogestativelor
Sarcină	Categoria D
Atenţie!	Poate determina toleranţă şi dependenţă

ANEXA 2

```
 ____________________________________________________________________________
| Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie                        |
|____________________________________________________________________________|
```

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
  3.1 Etapele procesului de elaborare
  3.2 Principii
  3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
  5.1 Evaluarea riscului endocarditei bacteriene
6 Conduită
  6.1 Profilaxia endocarditei bacteriene în intervenţiile ginecologice
  6.2 Profilaxia endocarditei bacteriene în intervenţiile obstetricale
  6.3 Profilaxia cu antibiotice recomandată endocarditei bacteriene
  6.4 Profilaxia cu antibiotice ginecologică în absenţa riscului de endocardită bacteriană
    6.4.1 Histerectomia abdominală sau vaginală
    6.4.2 Miomectomia
    6.4.3 Chistectomia, anexectomia, ovarectomia (clasică sau laparoscopică)
    6.4.4 Operaţii radicale pentru cancer din sfera genitală (ovar, endometru, col, vulvă, vagin)
    6.4.5 Operaţii pentru cancerul mamar (tratament conservator sau mastectomie)
    6.4.6 Histerosalpingografie
    6.4.7 Întreruperea electivă a cursului sarcinii
  6.5 Profilaxia cu antibiotice obstetrică în absenţa riscului de endocardită bacteriană
    6.5.1 Operaţia cezariană
    6.5.2 Ruptura prematură şi precoce a membranelor amniotice
    6.5.3 Operaţia cezariană în caz de corioamniotită
    6.5.4 Curetaj uterin post-partum (hemoragie în periodul IV sau endometrită post-partum)
    6.5.5 Alte proceduri
7 Urmărire şi monitorizare
  7.1 Paciente internate în secţia de Ginecologie
  7.2 Pacientele internate în secţia Obstetrică
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
  2.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
  2.2. Medicamente utilizate în profilaxia cu antibiotice în obstetrică şi ginecologie

Disclaimer

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În

fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor
- Dr. Laura Giurcăneanu

Membri
- Profesor Dr. Dimitrie Nanu
- Dr. Ilinca Gussi
- Dr. Mircea Preda
- Dr. Doina Mihăilescu

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

- Profesor Dr. Bogdan Marinescu
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

DIU	dispozitiv intrauterin
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
kgc	kilograme corp
SGA	streptococ grup A
SGB	streptococ grup B
DSA	defect de sept interatrial
DSV	defect de sept interventricular
mil	milioane
UI	unităţi internaţionale

1 INTRODUCERE

Intervenţiile ginecologice care comportă un risc semnificativ al infecţiei postoperatorii includ histerectomia vaginală, histerectomia abdominală, tratamentul chirurgical al abcesului sau inflamaţiei pelviene, cazuri selectate de întrerupere a sarcinii şi chirurgia radicală asociată cancerelor din sfera genitală.

Majoritatea celorlalte procedee ginecologice sunt considerate "aseptice" şi prezintă un risc scăzut (< 5%) de infecţie post-operatorie a plăgii. (1) Dintre acestea fac parte intervenţiile limitate la abdomen, spaţiul Retzius, perineu şi vagin.

Sunt propuse următoarele linii orientative pentru profilaxia antibiotică în cazul intervenţiilor ginecologice: (2)

- Operaţia trebuie să comporte un risc semnificativ de infecţie postoperatorie
- Operaţia trebuie să implice o contaminare bacteriană considerabilă
- Antibioticul ales pentru profilaxie trebuie să fie eficient asupra majorităţii microorganismelor infectante
- Antibioticul trebuie să fie prezent în ţesuturi în momentul contaminării
- Trebuie administrată cea mai scurtă cură posibilă de profilaxie antibiotică
- Antibioticul profilactic ales nu trebuie să coincidă cu cel considerat în tratamentul unei posibile infecţii postoperatorii
- Riscul complicaţiilor profilaxiei antibiotice trebuie să fie scăzut

Ghidul clinic pentru profilaxia cu antibiotice în obstetrică şi ginecologie este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema profilaxiei cu antibiotice precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi ştiinţifice, tărie a afirmaţiilor, grade de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza administrarea antibioterapiei profilactice în vederea scăderii numărului de infecţii postoperatorii.

Prezentul Ghid clinic pentru profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (anestezie, neonatologie, medicina de familie) ce se confruntă cu problematica profilaxiei cu antibiotice.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unor Întâlniri de Consens care au avut loc la Sinaia în perioada 2 - 4 februarie 2007 şi la sediul UNFPA, în data de 30 martie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirile de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                    5.1 Evaluarea riscului endocarditei bacteriene

Standard         | Medicul trebuie să evalueze riscul endocarditei         C
                 | bacteriene. (1, 2, 3)

> Standard       | Medicul trebuie să cunoască faptul că riscul de a       C
                 | dezvolta endocardită bacteriană este în strânsă
                 | legătură cu: (2)
                 | - riscul bacteriemiei
                 | - leziunea cardiacă existentă

> Recomandare    | Se recomandă medicului să aibă în vedere următoarele    A
                 | categorii de risc pentru endocardită bacteriană. (3)

>> Standard      | Următoarele situații trebuie considerate de medic ca    A
                 | fiind cu risc crescut de endocardită bacteriană: (3)
                 | - proteze valvulare cardiace
                 | - endocardita bacteriană anterioară
                 | - malformații cardiace congenitale cianogene majore:
                 |   - ventricul unic
                 |   - transpoziție de vase mari
                 |   - tetralogia Fallot (Cardiopatie congenitală care
                 |     asociază defect septal ventricular larg, stenoză
                 |     a arterei pulmonare, hipertrofia ventriculului
                 |     drept și poziția defectuoasă a aortei, călare pe
                 |     septul interventricular)
                 | - șunturi pulmonare operatorii

>> Standard      | Următoarele situații trebuie considerate de medic ca    A
                 | fiind cu risc intermediar de endocardită bacteriană:
                 | (3)
                 | - malformațiile cardiace (exceptând cele menționate
                 |   anterior)
                 | - afecțiuni cardiace dobândite - reumatism articular
```

	- cardiomiopatie hipertrofică - prolaps valvă mitrală cu/fără regurgitaţie	

>>> Standard	Următoarele situaţii trebuie considerate de medic ca fiind cu risc scăzut de endocardită bacteriană: (3)
	- defect izolat de sept interatrial
	- tratament chirurgical al:
	  - DSA
	  - DSV
	  - duct arterial persistent
	- bypass coronarian
	- prolaps al valvei mitrale fără regurgitare
	- sulfuri cardiace funcţionale
	- sindromul Kawasaki fără disfuncţie valvulară (vasculită autoimună, sindrom adeno-cutaneo-mucos, ce afectează copiii cu vârsta mai mică de 5 ani, se asociază frecvent cu afectare cardiacă, în special anevrism coronarian)
	- puseu reumatoid fără afectare valvulară
	- pace-maker
		A

6 CONDUITĂ

6.1 Profilaxia endocarditei bacteriene în intervenţiile ginecologice

Standard	Medicul trebuie să efectueze profilaxia endocarditei bacteriene tuturor pacientelor cu risc crescut şi intermediar, pentru toate procedurile ginecologice cu excepţia: - conizaţie - curetaj (pentru sarcină sau biopsic) - sterilizare chirurgicală (clasică sau laparoscopică) - inserţie/extracţie DIU	A
Argumentare	Aceste proceduri ginecologice nu determină bacteriemie semnificativă. (1)	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului să nu efectueze profilaxie cu antibiotice pentru pacientele cu risc scăzut pentru endocardită bacteriană indiferent de intervenţia la care este supusă pacienta. (1)	C

6.2 Profilaxia endocarditei bacteriene în intervenţiile obstetricale

Recomandare	Se recomandă medicului să nu efectueze profilaxia de rutină a endocarditei bacteriene în cazul naşterii: - pe cale vaginală sau - prin operaţie cezariană necomplicată	C
Argumentare	Bacteriemia este scăzută pe parcursul naşterii vaginale/cezarienei necomplicate. (1)	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze profilaxia antibiotică doar la pacientele cu risc crescut şi intermediar de endocardită, când se suspectează bacteriemie semnificativă pe parcursul naşterii vaginale/cezarienei. (1)	C

6.3 Profilaxia cu antibiotice recomandată endocarditei bacteriene

Standard	În situaţiile cu risc crescut de endocardită bacteriană medicul trebuie să indice administrarea: (1, 2)
	- cu 30' înainte de începerea intervenţiei:
	  - Ampicillinum 2 g intramuscular (i.m.)/intravenos (i.v.)
	  plus
	  - Gentamicinum 1,5 mg/Kg (maximum 120 mg) i.v.
	- apoi la 6 h
	  - Ampicillinum 1 g i.m./i.v.
	  sau
	  - Amoxicillinum 1 g oral
		A

> Standard	În situaţiile cu risc crescut de endocardită bacteriană şi alergie la Ampicillinum/Amoxicillinum medicul trebuie să indice administrarea: (1, 2)
	- în decurs de 1 - 2 h preoperator:
	  - Vancomycinum 1 g i.v.
	- apoi cu 30' înainte de începerea operaţiei:
	  - Gentamicinum 1,5 mg/Kgc i.v./i.m.
	  (maximum 120 mg)
		A

Standard	În situaţiile cu risc intermediar de endocardită bacteriană medicul trebuie să indice administrarea: (1, 2)
	- cu 1 oră înainte de procedură
	  - Amoxicillinum 2 g oral
	  sau
	- cu 30' înainte de operaţie
	  - Ampicillinum 2 g i.m./i.v.
		C

> Standard	În situaţiile cu risc intermediar de endocardită	C

	bacteriană şi alergie la Ampicillinum/Amoxicillinum medicul trebuie să indice administrarea: - în decurs de 1 - 2 h de - Vancomycinum 1 g i.v. terminată cu 30' înainte de începerea operaţiei	
Argumentare	Vancomycinum necesită un timp mai lung pentru pătrunderea în ţesuturi. (1, 2)	IV
	6.4 Profilaxia cu antibiotice ginecologică în absenţa riscului de endocardită bacteriană	
Standard	Medicul trebuie să ţină seama de tipul de procedură ginecologică, atunci când indică profilaxia cu antibiotice, în cazul în care riscul endocarditei bacteriene este absent.	E
Argumentare	Nivelul bacteriemiei diferă în funcţie de procedura ginecologică.	
	6.4.1 Histerectomia abdominală sau vaginală	
Standard	Medicul trebuie să indice profilaxie antibiotică la toate pacientele planificate pentru histerectomie abdominală sau vaginală.	A
Argumentare	Probabilitatea contaminării microbiene la deschiderea vaginului este semnificativă. (1 - 3)	Ib
	6.4.2 Miomectomia	
Recomandare	Medicului i se recomandă a indica profilaxie antibiotică doar pacientelor la care în timpul miomectomiei se pătrunde în cavitatea uterină.	C
Argumentare	Deschiderea cavităţii uterine poate implica o contaminare microbiană semnificativă. (4)	IV
	6.4.3 Chistectomia, anexectomia, ovarectomia (clasică sau laparoscopică)	
Recomandare	Medicului i se recomandă a nu indica profilaxie antibiotică exceptând cazul în care se suspicionează existenţa unui abces tubo-ovarian.	B
Argumentare	Existenţa unui abces tubo-ovarian implică bacteriemie importantă. (4, 5)	IIb
	6.4.4 Operaţii radicale pentru cancer din sfera genitală (ovar, endometru, col, vulvă, vagin)	
Standard	Medicul trebuie să indice profilaxie antibiotică întotdeauna, în aceste cazuri.	A
Argumentare	Operaţiile radicale au în plus faţă de histerectomia simplă şi alţi factori de risc pentru dezvoltarea unei infecţii: durata mai mare a intervenţiei, pierderi de sânge mai importante, neutropenia preexistentă la pacientele care au fost tratate prin chimioterapie. (5, 6)	Ia
Standard	Medicul trebuie să indice administrarea unui tratament antibiotic tuturor pacientelor planificate pentru histerectomie.	A
Argumentare	Terapia cu antibiotice creşte mecanismele imune de apărare ale gazdei şi le ajută să distrugă bacteriile inoculate în plagă. (3)	Ib
> Standard	Medicul trebuie să indice administrarea antibioticului cu 30' înainte de incizie. (1, 4, 5)	C
Argumentare	Momentul maxim de risc pentru infecţia postoperatorie începe cu incizia cutanată şi întârzierea iniţierii profilaxiei antibiotice reduce semnificativ eficacitatea acesteia.	IV
>> Opţiune	Medicul poate opta între: - Ampicillinum 2 g i.v. - Cefazolinum 2 g i.v. - Cefuroxinum 1 - 2 g i.v. - Cefotaxinum 1 g i.v.	C
Argumentare	Cefalosporinele sunt preferate pentru spectrul lor larg de acţiune, incidenţa scăzută a reacţiilor alergice şi a efectelor secundare, timp lung de înjumătăţire, cost scăzut. (4)	IV
>> Standard	Medicul trebuie să indice administrarea unui alt antibiotic pacientelor planificate pentru histerectomie şi cunoscute cu alergie la beta-lactamine.	C
Argumentare	Şocul anafilactic este complicaţia imediată cea mai periculoasă a profilaxiei cu antibiotice. (6)	IV
>>> Opţiune	Medicul poate opta între: (4) - Clindamycinum 600 - 900 mg i.v. + Gentamicinum 1,5 mg/kgc (max. 120 g) - Clindamycinum 600 - 900 mg i.v. + Fluoroquinolone (Ciprofloxacinum 400 mg i.v.) - Clindamycinum 600 - 900 mg i.v. + Aztreonamum 1 - 2 g i.v. - Metronidazolum 500 mg - 1 g i.v. + Gentamicinum 1,5 mg/kgc i.v.	C

	- Metronidazolum 500 mg - 1 g i.v. + Fluoroquinolone (Ciprofloxacinum 400 mg i.v.) - Clindamycinum 600 - 900 mg i.v. monoterapie	
> Standard	Pentru proceduri (intervenţii) de lungă durată (> 3 h) medicul trebuie să indice administrarea unei noi doze de antibiotic.	B
Argumentare	Nivelul tisular al antibioticului trebuie menţinut constant pe toată durata intervenţiei chirurgicale. (6)	III
> Standard	O a doua doză de antibiotic trebuie indicată de asemenea, de medic, dacă hemoragia intraoperatorie este mai mare de 1500 ml. (4)	B
Argumentare	Hemoduluţia implică şi o concentraţie scăzută a antibioticului la nivel tisular.	III
	6.4.5 Operaţii pentru cancerul mamar (tratament conservator sau mastectomie)	
Standard	Medicul trebuie să nu indice profilaxie antibiotică. (5)	C
Argumentare	Nu s-a constat o reducere semnificativă a infecţiei prin administrarea profilactică de antibiotic în cazul mastectomiei.	IV
	6.4.6 Histerosalpingografie	
Opţiune	Pentru pacientele fără istoric de boală inflamatorie pelvină, histerosalpingografia se poate face fără ca medicul să indice administrarea prealabilă de antibiotic. (7)	B
> Recomandare	Dacă la histerosalpingografie se constată salpinge dilatate, se recomandă medicului să indice Doxycyclinum 100 mg p.o. de 2 ori/zi - 5 zile.	C
Argumentare	Chlamydia este agentul cel mai frecvent implicat în etiologia bolii inflamatorii pelvine. (8)	IV
Recomandare	Pentru pacientele cu istoric de boală inflamatorie pelvină se recomandă medicului să indice administrarea de Doxycyclinum 100 mg p.o., cu 1 oră înainte de procedură şi continuarea tratamentului antibiotic timp de 5 zile (100 mg p.o./12 h), dacă se confirmă că trompele sunt dilatate.	C
Argumentare	Endometrita este frecvent determinată de colonizarea ascendentă cu Chlamydia trachomatis de la nivelul colului uterin. (7, 8)	IV
Standard	La pacientele la care se suspectează boala inflamatorie pelvină în puseu acut, medicul trebuie să contraindice histerosalpingografia. (8, 9)	C
	6.4.7 Întreruperea electivă a cursului sarcinii	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice profilaxie cu Doxycyclinum 100 mg p.o., cu 1 oră înainte de avort electiv, urmată de 200 mg p.o. doză unică de Doxycyclinum după procedură. (10, 11)	C
> Opţiune	Medicul poate indica Metronidazolum 500 mg p.o./12 h, 5 zile, ca alternativă la Doxycyclinum administrată după procedură.	C
Argumentare	Metronidazolul este foarte eficient asupra cocilor gram-pozitivi şi a germenilor anaerobi. (10)	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice profilaxie antibiotică pentru: (10 - 17) - Histeroscopie - Ablaţia/biopsia endometrială - Inserţia sau extragerea dispozitivului intrauterin - Laparoscopia - Laparotomia exploratorie (fără deschiderea vaginului/intestinului) - Conizaţie	B
	6.5 Profilaxia cu antibiotice obstetrică în absenţa riscului de endocardită bacteriană	
Standard	Medicul trebuie să ţină seama de tipul de procedură obstetrică atunci când indică profilaxia cu antibiotice, în cazul în care riscul endocarditei bacteriene este absent.	E
	6.5.1 Operaţia cezariană	
Standard	Medicul trebuie să indice profilaxia antibiotică în toate cazurile.	A
Argumentare	Folosirea antibioticelor reduce incidenţa infecţiilor severe post-cezariană şi are un beneficiu cert în evitarea endometritei post-cezariană. (1 - 3)	Ia
> Standard	Medicul trebuie să indice administrarea antibioticului concomitent cu pensarea cordonului ombilical.	A

Argumentare	Pentru evitarea pătrunderii antibioticului în circulaţia fetală. (1 - 8)	Ia
> Opţiune	Medicul poate opta pentru administrarea unuia dintre antibioticele următoare: (1 - 8) - Ampicillinum 2 g i.v. - Cefazolinum 2 g i.v. - Cefuroxinum 1 - 2 g i.v. - Cefotaxinum 1 g i.v.	C
>> Opţiune	În cazul alergiei la Ampicilillinum sau Cefalosporine medicul poate opta pentru administrarea de (1, 2, 6) - Clindamycinum 600 - 900 mg i.v. + Gentamicinum 1,5 mg/kgc (max. 120 g) - Clindamycinum 600 - 900 mg i.v. + Fluoroquinolone (Ciprofloxacinum 400 mg i.v.) - Clindamycinum 600 - 900 mg i.v. + Aztreonamum 1 - 2 g i.v. - Metronidazolum 500 mg - 1 g i.v. + Gentamicinum 1,5 mg/kgc i.v. - Metronidazolum 500 mg - 1 g i.v. + Fluoroquinolone (Ciprofloxacinum 400 mg i.v.) - Clindamycinum 600 - 900 mg i.v. monoterapie	C
	6.5.2 Ruptura prematură şi precoce a membranelor amniotice	
Standard	Medicul trebuie să indice profilaxie cu antibiotice în cazul în care apar oricare din următoarele condiţii: (21) - culturi din vagin pozitive pentru SGB - bacteriurie cu SGB în cursul actualei sarcini - antecedente de nou-născuţi cu infecţie cu SGB - vârsta gestaţională sub 37 săptămâni de amenoree - interval > 12 ore de la ruperea membranelor - febră > 38 °C	C
> Recomandare	În cazul rupturii membranelor amniotice (în condiţiile menţionate anterior) se recomandă medicului să indice profilaxia corioamniotitei cu: (9 - 12, 21) - Ampicillinum 2 g i.v. la 12 ore, timp de 48 h apoi - Amoxicillinum 500 mg p.o. de 3 ori/zi timp de 5 zile	C
	6.5.3 Operaţia cezariană în caz de corioamniotită	
Standard	Când operaţia cezariană se practică după apariţia corioamniotitei, medicul trebuie să indice tratament antibiotic în scopul prevenirii acesteia.	C
Argumentare	Riscul infecţiilor severe şi al endometritei post-cezariană este mult mai ridicat în această situaţie. (11 - 15, 21)	IV
> Opţiune	Medicul poate opta pentru următoarele asocieri de antibiotice: - Ampicillinum 2 g i.v. la 6 ore + Gentamicinum 1,5 mg/Kgc i.v. la 8 ore sau - Benzylpenicillinum 5 milioane UI i.v. la 6 ore + Gentamicinum 1,5 mg/Kgc i.v. la 8 ore	C
Argumentare	SGB poate fi rezistent la monoterapia cu Ampicillinum sau Benzylpenicillinum. (21)	IV
> Standard	Postoperator medicul poate indica suplimentarea asocierii precedente de antibiotice cu: (21) - Clindamycinum 900 mg i.v./8 h sau - Metronidazolum 500 mg i.v./12 h	C
>> Standard	Când operaţia cezariană se practică după apariţia corioamniotitei şi gravida are alergie la beta-lactamine medicul trebuie să indice înlocuirea betalactaminelor cu Clindamycinum. (13 - 17) sau metroniudazolum.	
	6.5.4 Curetaj uterin post-partum (hemoragie în periodul IV sau endometrită post-partum)	
Standard	Medicul trebuie să indice profilaxie antibiotică cu Ampicillinum 2 g i.v. (18)	C
	6.5.5 Alte proceduri	
Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice profilaxie antibiotică de rutină în cazul efectuării: (19, 20) - cerclajului colului uterin - amniocentezei	C
Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice profilaxie antibiotică de rutină în cazul efectuării manevrelor obstetricale (aplicaţie de forceps, vacuum extracţie) (5, 6)	C

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

7.1 Paciente internate în secţia de Ginecologie

Standard	Post-operator, medicul curant trebuie să urmărească semnele clinice ale unei posibile infecţii.	E
> Recomandare	Se recomandă medicului ca tratamentul infecţiei parietale postoperatorii să fie efectuat prin: - recoltarea de produs biologic pentru culturi din plagă cu antibiogramă - deschiderea plăgii - toaleta plăgii - debridarea marginilor plăgii	E
>> Standard	În cazul în care culturile din plagă evidenţiază prezenţa germenilor, medicul trebuie să indice tratament antibiotic conform antibiogramei.	E
>> Opţiune	În cazul unei simptomatologii sugestive pentru infecţia parietală, medicul poate indica tratament antibiotic cu spectru larg (după recoltarea produsului biologic), înaintea rezultatului antibiogramei.	E
>>> Standard	Ulterior medicul trebuie să modifice tratamentul indicat iniţial în funcţie de rezultatul antibiogramei.	E
Standard	Pentru pacientele histerectomizate, medicul curant trebuie să urmărească semnele apariţiei celulitei pelvine.	E
> Recomandare	În cazul în care apar semnele celulitei pelvine, medicului i se recomandă să procedeze astfel: (1 - 3) - examinare cu atenţie a bontului vaginal (examen cu valve, tuşeu vaginal) - deschiderea tranşei vaginale - recoltarea de produs biologic (pentru culturi cu antibiograma pe mediu aerob şi anaerob) de la nivelul tranşei vaginale - tratament antibiotic conform antibiogramei - drenaj transvaginal	C
>> Standard	În cazul unei simptomatologii sugestive pentru celulita pelvină, medicul trebuie să indice tratament antibiotic cu spectru larg (după recoltarea produsului biologic), înaintea obţinerii rezultatului antibiogramei. (1 - 3)	C
>> Standard	Medicul trebuie să modifice tratamentul iniţial în funcţie de rezultatul antibiogramei.	E
>> Standard	Medicul trebuie să indice tratament antibiotic i.v. până la 24 - 48 ore de afebrilitate. (1)	C
Standard	Medicul trebuie să indice post-operator, pentru toate pacientele la care sonda vezicală a fost menţinută > 24 ore, recoltarea de urină, pentru urocultură cu antibiogramă înainte de îndepărtarea sondei.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să nu considere febra apărută în primele 24 ore postoperator ca fiind un semn de alarmă pentru apariţia infecţiei postoperatorii.	E
Argumentare	Poate fi febra de resorbţie a produşilor de degradare a fibrinei.	

7.2 Pacientele internate în secţia Obstetrică

Standard	Medicul trebuie să urmărească posibilele semne ale endometritei post-partum. (5 - 7)	C
> Standard	În cazul în care se constată modificarea aspectului normal al lohiilor, medicul curant trebuie să indice recoltarea de lohii pentru culturi pe mediu aerob şi anaerob şi antibiogramă. (8)	C
Standard	În cazul lohioculturilor pozitive, medicul trebuie să indice tratament antibiotic.	E
>>> Opţiune	Medicul poate indica tratament antibiotic cu spectru larg (după recoltarea produsului biologic), înaintea obţinerii rezultatului antibiogramei.	E
>>> Standard	Medicul trebuie să modifice tratamentul ulterior în funcţie de rezultatul antibiogramei.	E
>>> Opţiune	Medicul poate opta pentru un antibiotic cu spectru larg: (7, 9 - 11) - Gentamicinum 1,5 mg/Kgc i.v. la 8 ore + Metronidazolum 500 mg i.v./12 h - Gentamicinum 1,5 mg/Kgc i.v. la 8 ore + Clindamycinum 900 mg i.v./8 h	C

	- Cefalosporine (Cefazolinum/Cefuroximum/Cefotaximum 2 g i.v.) - Piperacilinum 3 g i.v. la 6 ore + Tazobactamum 0,375 g i.v./6 h - Ampicillinum 2 g i.v. + Sulbactamum 1 g i.v./6 h	
Recomandare	În cazul în care manifestările clinice care nu dispar în 48 - 72 h de la începerea tratamentului, se recomandă medicului să reconsidere atât etiologia cât și terapia.	E
Standard	În cazul în care medicul constată apariţia febrei > 38 °C neînsoţită de modificarea lohiilor, medicul trebuie să suspecteze o altă cauză a acesteia, cum ar fi: - infecţie urinară - pneumonie - infecţia plăgii - mastită - angorjare mamară etc.	E
Standard	Medicul obstetrician trebuie să informeze medicul neonatolog despre suspiciunea de infecţie postpartum și despre tratamentul antibiotic recomandat lăuzei.	E
Standard	Medicul trebuie să indice continuarea tratamentului antibiotic i.v. până la 24 - 48 ore de afebrilitate. (8)	C

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul curant de specialitate OG să colaboreze cu medicul ATI și neonatolog în stabilirea deciziilor terapeutice optime.	E
> Standard	Medicul curant trebuie să informeze șeful de secţie în cazul modificării tratamentului.	E
Standard	Toate infecţiile nosocomiale trebuie înregistrate pe formulare standard (existente în spitale) de către medicul de specialitate obstetrică-ginecologie și comunicate lunar către Autoritatea de Sănătate Publică de către personalul desemnat.	E
Standard	Cazurile de corioamniotită trebuie prezentate atât șefului de secţie, medicului ATI, cât și neonatologului care preia nou-născutul.	E
Standard	În cazurile de endometrită post-partum, practicarea controlului instrumental uterin trebuie făcută cu aprobarea șefului de secţie.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Flynn NM. Reducing the risk of infection in surgical patients. In: Bolt RJ, ed Medical Evaluation of the Surgical Patient. Mt. Kisco, NY: Rutura Publishing Co., 1987:195-240.
2. Ledger WJ, Gee, Lewis WP. Guidelines for antibiotic prophylaxis in Gyneccol 1975; 121:1083-45.

Evaluarea riscului endocarditei bacteriene

3. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277:1795. Copyrighted 1997, American Medical Association.
4. Antibacterial prophylaxis for dental, GI, and GU procedures. Med Lett Drugs Ther 2005; 47:59.
5. Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol 2006; 48:e1.

Profilaxia endocarditei bacteriene în intervenţiile ginecologice

1. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277:1795. Copyrighted 1997, American Medical Association.

Profilaxia endocarditei bacteriene în intervenţiile obstetricale

1. Durack, DT. Prevention of infective endocarditis. N Engl J Med 1995; 332:38.

Profilaxia cu antibiotice recomandată endocarditei bacteriene

2. ACOG Practice Bulletin - Clinical management guidelines for obstetrician - Gynecologists Number 23, January 2001 - Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures.

Profilaxia cu antibiotice ginecologică în absenţa riscului de endocardită bacteriană

1. Bratzler, DW, Houck, PM. Antimicrobiol prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Clin Infect Dis 2004; 38:1706.
2. Mittendorf, R, Aronson, MP, Berry, RE, et al. Avoiding serious infections associated with abdominal hysterectomy: a meta-analysis of antibiotic prophylaxis. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:1119.
3. Lofgren, M, Poromaa, IS, Stjerndahl, JH, Renstrom, B. Postoperative infections and antibiotic prophylaxis for hysterectomy in Sweden: a study by the Swedish National Register for Gynecologic Surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:1202.
4. ACOG Practice Bulletin No. 74: Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures. Obstet Gynecol 2006; 108:225.
5. Bratzler, DW, Hunt, DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. Clin Infect Dis 2006; 43:322.
6. 5.Dellinger EP, Gross PA, Barret TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis 1994; 18:422-427 (Level III).
7. Pittaway DE, Winfeld AC, Maxson W, Daniell J, Herbert C, Wentz AC. Prevention of acute pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography: efficacy of doxycycline prophylaxis. Am J Obstet Gynecol 1983; 147:623-626 (Level II-2).
8. Moller BR, Allen J, Toft B, Hansen KB, Taylor - Robinson D. Pelvic inflammatory disease after hysterosalpingography associated with Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91:1181-1187 (Level III).
9. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Female infertility. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994; 809-839 (Level III).
10. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. Obstet Gynecol 1996; 884-890 (Meta-analysis).
11. Prieto JA, Eriksen NL, Blanco JD. A randomized trial of prophylactic doxycycline for curettage in incomplete abortion. Obstet Gynecol 1995; 85:692-696 (Level I).
12. Baggish MS. Complications of hysteroscopic surgery. In: Baggish MS, Barbot J, Valle RF, eds. Diagnostic and operative hysterescopy. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1999; 367-379.
13. Walsh T, Grimes D, Frezieres R, Nelson A, Bernstein L, Coulson A, et al. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. IUD Study Group. Lancet 1998; 351:1005-1008 (Level I).
14. Walsh TL, Bernstein GS, Grimes DA, Frezieres R, Bernstein L, Coulson AH. Effect of prophylactic antibiotics on morbidity associated with IUD insertion: results of a pilot randomized controlled trial. IUD Study Group. Contraception 1994; 50:319-327 (Level I).
15. Lapido OA, Farr G, Otolorin E, Komje JC, Sturgen K, Cox P, et al. Prevention of IUD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycyline at IUD insertion. Adv Contracept 1991; 7:43-54 (Level I).
16. Sinei SK, Schulz KF, Lamtey PR, Grimes DA, Mai JK, Rosenthal SM, et al. Preventing IUCD-related pelvic infection: the efficacy of prophylactic doxycycline at insertion. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:412-419 (Level I).
17. Grimes DA, Schulz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4,2000. Oxford: Update Software.

Profilaxia cu antibiotice obstetricală în absenţa riscului de endocardita bacteriană

1. Smaill, F, Hofmeyr, GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2000; :CD000933.
2. Hopkins, L, Smaill, F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2000; :CD001136.
3. Faro, S, Martens, MG, Hammill, HA, et al. Antibiotic prophylaxis: is there a difference? Am J Obstet Gynecol 1990; 162:900.
4. Cunningham, FG, Leveno, KJ, DePalma, RT, et al. Perioperative antimicrobials for cesarean delivery: before or after cord clamping? Obstet Gynecol 1983; 62:151.
5. Thigpen, BD, Hood, WA, Chauhan, S, et al. Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: A randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1864.
6. ACOG practice bulletin number 47, October 2003: Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. Obstet Gynecol 2003; 102:875.
7. Bratzler, DW, Houck, PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the national surgical infection prevention project. Clin Infect Dis 2004; 38:1706.
8. Berghella, V, Baxter, JK, Chauhan, SP. Evidence-based surgery for cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:1607.
9. Kenyon, SL, Taylor, DJ, Tarnow-Mordi, W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357:979.
10. Mercer, BM, Miodovnik, M, Thurnau, GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. JAMA 1997; 278:989.
11. Morales, WJ, Angel, JL, O'Brien, WF, Knuppel, RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. Obstet Gynecol 1989; 73:721.
12. Kenyon, S, Boulvain, M, Neilson, J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003; :CD001058.

13. Duff, P. Antibiotic selection in obstetric patients. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:1.
14. Macy, E. Penicillin skin testing in pregnant women with a history of penicillin allergy and group B streptococcus colonization. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97:164.
15. Edwards, MS, Nizet, V, Baker, CJ. Group B Streptococcal Infections. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th ed, Remington, JS, Klein, JO, Wilson, CB, Baker, CJ(Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2006. p. 403.
16. Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease-United States, 1996-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54:1205.
17. Puopolo, KM, Madoff, LC, Eichenwald, EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. Pediatrics 2005; 115:1240.
18. Chongsomchai, C, Lumbiganon, P, Laopaiboon, M. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD004904.
19. ACOG practice bulletin number 47, October 2003: Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. Obstet Gynecol 2003; 102:875.
20. Giorlandino, C, Bilancioni, E, D'Alessio, P, Muzii, L. Risk of iatrogenic fetal infection at prenatal diagnosis. Lancet 1994; 343:922.
21. Walsh T, Grimes D, Frezieres R, Nelson A, Bernstein L, Coulson A, et al. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. IUD Study Group. Lancet 1998; 351:1005-1008 (Level I)

Urmărire şi monitorizare

1. Dicker, RC, Greenspan, JR, Strauss, LT, et al. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. The Collaborative Review of Sterilization. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:841.
2. Harris, WJ. Complications of hysterectomy. Clin Obstet Gynecol 1997; 40:928.
3. Hemsell, DL. Infections after gynecologic surgery. Obstet Gynecol Clin North Am 1989; 16:381.
4. MMWR August 16, 2002/51 (RR-11) 1-22. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease Revised CDC Recommendations.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antimicrobial therapy for obstetric patients. ACOG educational bulletin 245. American College of Obstetricians and Gynecologists 1998, Washington, DC.
6. diZerega, G, Yonekura, L, Roy, S, et al. A comparison of clindamycin-gentamicin and penicillin-gentamicin in the treatment of post-cesarean section endomyometritis. Am J Obstet Gynecol 1979; 134:238.
7. French, LM, Smaill, FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. Cochrane Database Syst Rev 2002; :CD001067.
8. Dinsmoor, MJ, Newton, ER, Gibbs, RS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral antibiotic therapy following intravenous antibiotic therapy for postpartum endometritis. Obstet Gynecol 1991; 77:60.
9. ACOG practice bulletin number 47, October 2003: Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. Obstet Gynecol 2003; 102:875.
10. Smaill, F, Hofmeyr, GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2002; :CD000933.
11. Hopkins, L, Smaill, F. Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2000; :CD001136.
12. Mulic-Lutvica, A, Bekuretsion, M, Bakos, O, Axelsson, O. Ultrasonic evaluation of the uterus and uterine cavity after normal, vaginal delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 18:491.
13. Chongsomchai, C, Lumbiganon, P, Laopaiboon, M. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD004904.
14. ACOG practice bulletin number 47, October 2003: Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. Obstet Gynecol 2003; 102:875.

ANEXE

2.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
2.2. Medicamente utilizate în profilaxia cu antibiotice în obstetrică şi ginecologie

2.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

2.2. Medicamente utilizate în profilaxia cu antibiotice în obstetrică şi ginecologie

Numele medicamentului	Benzylpenicillinum
Indicaţii	Infecţii cu coci gram-pozitivi şi gram-negativi, bacili gram-pozitivi, spirochete şi leptospire
Doza pentru adulţi	Injectabil intramuscular 1,2 - 2,4 mil. UI/zi o dată la 7 - 14 zile Perfuzie 6 mil. UI/6 ore (corioamniotită)
Contraindicaţii	Reacţii alergice anterioare (urticarie, edem angioneurotic, inflamaţii articulare, şoc anafilactic)
Interacţiuni	Probenecidul îi poate creşte efectele
Sarcină	Categoria B Traversează cu uşurinţă bariera fetoplacentară
Atenţie	Prudenţă în cazul disfuncţiilor renale Administrarea i.v. poate dezvolta tromboflebită

Numele medicamentului	Vancomycinum
Indicaţii	Antibioticul de elecţie pentru pacienţii alergici la Benzylpenicillinum şi endocardită streptococică Endocardita bacteriană stafilococică rezistentă la meticilinum Infecţii cu gram-pozitivi rezistenţi la betalactam
Doza pentru adulţi	30 mg/kg i.v./zi în 4 doze A nu se depăşi 2 g/zi decât dacă nivelul seric este monitorizat şi doza este ajustată pentru atingerea nivelului maxim de 30 - 45 mcg/ml după 1 oră de la terminarea infuziei
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Eritem şi reacţii anafilactice pot apărea atunci când se administrează cu agenţi anestezici Administrată simultan cu aminoglicozide, poate creşte riscul de toxicitate renală
Sarcină	Categoria C

Atenţie!	Precauţie în disfuncţiile renale şi neutropenie Hipotensiune la administrarea rapidă Doza trebuie administrată în decurs de 2 ore în pev.

Numele medicamentului	Gentamicinum
Indicaţii	Infecţii grave cu germeni rezistenţi la alte antibiotice (meningite, endocardite, urinare) produse în special de piocianic, stafilococ, proteus, E. coli
Doza pentru adulţi	1,5 mg/kg (calculat pe baza greutăţii ideale) i.v., cu administrare la 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită; insuficienţă renală
Interacţiuni	Administrarea cu alte aminoglicozide, cefalosporine, peniciline, şi amfotericinum B poate creşte toxicitatea renală Aminoglicozidele măresc efectele agenţilor blocanţi muscular Co-administrarea cu diuretice poate creşte ototoxicitatea aminoglicozidelor; pot apărea pierderi ireversibile ale auzului, de diverse grade (trebuie monitorizat regulat)
Sarcină	Categoria C
Atenţie!	Nu este indicată pentru terapie pe termen lung) Precauţie în disfuncţiile renale, miastenia gravis, hipocalcemie, şi condiţii care scad transmisia neuro-musculară Nivelul maxim admis este de 10 mcg/mL Administrarea în doza unică zilnică nu este recomandată; dozele trebuie calculate pe baza greutăţii corporale ideale, nu pe baza greutăţii reale a pacienţilor obezi

Numele medicamentului	Ampicillinum
Indicaţii	Infecţii genito-urinare (infecţii gonococice, endometrite) Preoperator în profilaxia infecţiei Endocardita bacteriană
Doza pentru adulţi	2 g i.v./zi (500 mg/6 ore)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate cunoscută
Interacţiuni	Poate diminua efectele contraceptivelor orale
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul disfuncţiilor renale

Numele medicamentului	Cefazolinum - cefalosporină de generaţia I
Indicaţii	Endocardite stafilococice sensibile la meticilinum/oxacilinum
Doza pentru adulţi	2 g i.v.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată
Interacţiuni	Proenecidul prelungeşte efectele Co-administrarea cu aminoglicozide poate creşte toxicitatea renală Poate produce rezultate pozitive false pentru testul glucozei urinare
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul insuficienţei renale Pot apărea suprainfecţii şi rezistenţă bacteriană în cazul tratamentului prelungit sau repetat

Numele medicamentului	Cefuroxinum - cefalosporină de generaţia a II-a
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree, septicemie, profilaxia infecţiilor chirurgicale;
Doza pentru adulţi	0,75 - 1,5 g i.m./i.v. la interval de 6 - 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la cefalosporine
Interacţiuni	Atenţie în cazul asocierii cu antiacide, blocante H1, antibiotice bacteriostatice, antibiotice

	aminoglicozidice, diuretice cu acţiune intensă
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Co-administrarea cu aminoglicozide/diuretice poate creşte toxicitatea renală

Numele medicamentului	Cefotaxinum - cefalosporină de generaţia a III-a
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree, septicemie, profilaxia infecţiilor chirurgicale;
Doza pentru adulţi	1 - 2 g i.m./i.v. la interval de 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la cefalosporine
Interacţiuni	Nu se va asocia cu alte medicamente nefrotoxice
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Precauţie la pacientele cu hipersensibilitate la betalactamine, insuficienţă renală, colită pseudo-membranoasă.

Numele medicamentului	Clindamycinum
Indicaţii	Inhibă majoritatea bacteriilor gram-pozitiv şi bacteriile anaerobe Acţiune bactericidă pe tulpini de Bacteroides şi alţi germeni anaerobi Acţiune intensă pe stafilococi
Doza	600 - 900 mg i.v. la 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate cunoscută Colita ulceroasă Insuficienţa hepatică
Interacţiuni	Precauţie în cazul asocierii cu blocante neuromusculare (accentuează efectul) Poate determina colita pseudo-membranoasă
Sarcina	Categoria B
Atenţie!	Poate determina colita pseudo-membranoasă Poate determina selecţia de colonii rezistente (Clostridium difficile) Se recomandă doze mai mici la pacientele cu disfuncţie hepatică

Numele medicamentului	Metronidazolum
Doza pentru adulţi	500 mg i.v. la 6 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Consumul concomitent de alcool poate genera reacţii tip disulfiram Poate accentua efectul anticoagulantelor, litiului, phenytoinum
Sarcina	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie!	Prudenţă la pacientele cu insuficienţă hepatică Poate determina convulsii, neuropatii periferice

Numele medicamentului	Doxycyclinum
Doza pentru adulţi	100 mg oral/12 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită Insuficienţă hepatică severă
Interacţiuni	Antiacidele îi scad biodisponibilitatea Accentuează efectele anticoagulantelor Interacţionează cu contraceptivele orale putând determina sângerări şi pierderea efectului contraceptiv
Sarcină	Categoria D
Atenţie!	Reacţii de fotosensibilizare Doze scăzute la pacientele cu insuficienţă renală
Numele medicamentului	Ciprofloxacinum

Doza	500 mg oral/zi sau 400 mg i.v.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Antiacidele îi scad biodisponibilitatea Accentuează efectele anticoagulantelor şi pentru teofilinum, cafeinum, ciclosporinum, digoxinum Reduce efectul Fenitoinum-ului
Sarcina	Categoria C
Atenţie!	Doze scăzute la pacientele cu insuficienţă renală/hepatică Poate determina selecţia de colonii rezistente

Numele medicamentului	Aztreonamum
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree
Doza pentru adulţi	0,5 - 2 g i.v./i.m. la intervale de 8 - 12 ore, maxim 8 g/24 ore.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Nu sunt menţionate
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Precauţie la pacientele cu insuficienţă renală

Numele medicamentului	Tazobactamum
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice polimicrobiene, cu bacterii aerobe sau anaerobe
Doza pentru adulţi	2,25 - 4,5 g i.v. la intervale de 6 - 12 ore, minim 5 zile.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la peniciline şi/sau cefalosporine sau inhibitori de betalactamază
Interacţiuni	Probenecidum, Heparinum, Anticoagulante orale
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Precauţie la pacientele cu rezerve scăzute de potasiu În caz de diaree persistentă trebuie luată în considerare posibilitatea unei colite pseudo-membranoase indusă medicamentos şi tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Numele medicamentului	Sulbactamum
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree, septicemie, profilaxia infecţiilor chirurgicale;
Doza pentru adulţi	1,5 - 3 g i.v./i.m. la intervale de 6 ore, doza maximă 8 g/24 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la peniciline în antecedente Infecţia cu virusul Epstein-Barr şi Citomegalovirus.
Interacţiuni	Nu sunt menţionate
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Precauţie la pacientele cu insuficienţă renală, hepatică, hematopoetică

Numele medicamentului	Piperacilinum
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree, septicemie, profilaxia infecţiilor chirurgicale;
Doza pentru adulţi	2 g la 6 - 8 ore sau 4 g la 12 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la peniciline şi/sau cefalosporine Uremie, hipokaliemie, insuficienţă renală
Interacţiuni	Nu sunt precizate.
Sarcină	Categoria B
Atenţie!	Precauţie la pacientele cu mononucleoză şi colită pseudo-membranoasă.

ANEXA 3

```
 ____________________________________________________________________________
| Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh                      |
|____________________________________________________________________________|
```

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
  3.1 Etapele procesului de elaborare
  3.2 Principii
  3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
  5.1 Evaluarea riscului izoimunizării pe parcursul sarcinii
6 Conduită
  6.1 Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh
      6.1.1 Conduita în sarcina cu incompatibilitate şi fără izoimunizare în sistem Rh
      6.1.2 Conduita în sarcina cu incompatibilitate şi izoimunizare în sistem Rh
  6.2 Profilaxia izoimunizării în sistem Rh
7 Urmărire şi monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
  3.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
  3.2. Vaccinuri pentru profilaxia izoimunizării Rh
  3.3. Valoarea Velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie în funcţie de vârsta gestaţională şi corelaţia cu MoM

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflecta în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar
Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte
Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor
Dr. Laura Giurcăneanu

Membri
Profesor Dr. Dimitrie Nanu
Dr. Ilinca Gussi
Dr. Mircea Preda
Dr. Doina Mihăilescu

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Bogdan Marinescu
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
MoM	multiplii de median
micrograme	micrograme
ml	mililitru
UI	unităţi internaţionale
OG	obstetrică-ginecologie
Trim	trimestru

1 INTRODUCERE

Izoimunizarea Rh pe parcursul sarcinii poate să apară când o pacientă cu Rh negativ este purtătoarea unei sarcini cu făt Rh pozitiv.

Înainte de introducerea imunoglobulinei Anti D pentru profilaxia izoimunizării din timpul sarcinii, boala hemolitică a nou-născutului afecta 9 - 10% din sarcini şi reprezenta o cauză majoră de mortalitate şi morbiditate perinatală. (1, 2)

Administrarea vaccinului anti D a scăzut semnificativ incidenţa complicaţiilor (anemia hemolitică a nou-născutului, hidopsul fetal). Totuşi, izoimunizarea Rh rămâne o problemă importantă, continuând să afecteze aproximativ 2% din sarcini. (3)

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema incompatibilităţii în sistemul Rh este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema conduitei în sarcina cu incompatibilitate în sistemul Rh precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi ştiinţifice, tărie a afirmaţiilor, grade de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul ghidului este de a stabili conduita în cazurile de incompatibilitate Rh pentru a contribui la scăderea numărului de paciente izoimunizate pe parcursul sarcinii şi la scăderea mortalităţii şi a complicaţiilor perinatale.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistemul Rh se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicina de familie, neonatologie, hematologie, chirurgi, ATI) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia în perioada 2 - 4 februarie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistemul Rh a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

5.1 Evaluarea riscului izoimunizării pe parcursul sarcinii

Standard	Medicul trebuie să indice determinarea grupului sanguin şi a Rh-ului la toate gravidele, în cursul primei vizite prenatale. (1)	C
Standard	Medicul trebuie să evalueze posibilitatea existenţei sindromului de izoimunizare Rh la gravida sau parturienta Rh negativă cu partener conceptual Rh pozitiv. (1)	C
> Standard	Dacă gravida este Rh negativă, medicul trebuie să indice: (2) - determinarea Rh-ului partenerului conceptual - dozarea anticorpilor anti D la gravidă	C
Argumentare	Chiar şi în cazul unei prime sarcini există riscul unei izoimunizări anterioare (avort, sarcină extrauterină, transfuzie etc.). (3 - 5)	III
>> Recomandare	Dacă Rh-ul partenerului conceptual este negativ şi paternitatea e sigură, nu se mai recomandă medicului să indice determinări ulterioare ale anticorpilor anti D, la gravidă (2).	C
Recomandare	Se recomandă medicului să indice Testul Coombs indirect, ca metodă pentru determinarea anticorpilor anti D. (2)	C
Argumentare	Testul Coombs indirect este considerat metoda cu sensibilitatea cea mai mare în determinarea titrului de anticorpi anti D. (6)	IV

6 CONDUITĂ

6.1 Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh

6.1.1 Conduita în sarcina cu incompatibilitate şi fără izoimunizare în sistem Rh

Recomandare	Dacă Rh-ul partenerului conceptual este pozitiv, şi anticorpii anti-D la gravidă sunt absenţi, determinările ulterioare de anticorpi anti D se recomandă medicului să indice repetarea: (1) - la 20 săptămâni de amenoree - la 28 săptămâni de amenoree - la 36 săptămâni de amenoree	E
Recomandare	La 35 săptămâni de amenoree se recomandă medicului să indice şi monitorizare fetală prin alte metode.	E
> Opţiune	Pentru monitorizarea fetală medicul poate indica la >/= 32 săptămâni de amenoree: - Test de nonstres - Profil biofizic - Măsurarea velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie prin ecografie Doppler	E
Standard	În cazul apariţiei anticorpilor anti Rh (la o pacientă cu sarcina iniţial cu incompatibilitate şi fără izoimunizare în sistem Rh), medicul trebuie să aplice conduita din sarcina cu incompatibilitate şi	C

	izoimunizare în sistem Rh. (3, 4) (vezi cap. 6.1.2)	
Standard	În cazul în care se poate anticipa naşterea prematură (iar sarcina este sub 35 săptămâni de amenoree) medicul trebuie să indice corticoterapie pentru maturarea pulmonară fetală. (vezi cap. 6.1.2)	B
Recomandare	Se recomandă ca medicul să aleagă modalitatea de naştere în funcţie de indicaţiile obstetricale, de situaţia locală şi de vârsta gestaţională.	E
Standard	Medicul trebuie să efectueze profilaxia izoimunizării în postpartum. (vezi cap. 6.2)	A
	6.1.2 Conduita în sarcina cu incompatibilitate şi izoimunizare în sistem Rh	
Standard	Medicul trebuie să indice determinarea titrului anticorpilor anti D la prima vizită prenatală. (1, 2)	A
> Standard	Medicul trebuie să indice determinarea titrului anticorpilor anti D, în funcţie de valoarea primei determinări şi a dinamicii titrului de anticorpi. (3 - 5)	C
>> Standard	Dacă la prima examinare titrul anticorpilor anti D este < 1/32, medicul trebuie să indice repetarea în dinamică a dozării anticorpilor anti Rh: (1 - 3) - la 20 săptămâni de amenoree apoi, dacă titrul anticorpilor rămâne constant - din 4 în 4 săptămâni până la naştere	C
>> Recomandare	Dacă titrul anticorpilor anti D rămâne < 1:32 (15 UI/ml), se recomandă medicului ca sarcina să fie urmărită în continuare prin dozări de anticorpi, până la 32 săptămâni de amenoree. (4)	C
>> Standard	Dacă titrul anticorpilor anti D rămâne < 1:32 (15 UI/ml), de la >/= 32 săptămâni de amenoree, medicul trebuie să indice ca starea intrauterină a fătului să fie monitorizată şi prin profil biofizic şi test nonstres. (7, 8).	C
>> Standard	Dacă la prima examinare titrul anticorpilor anti D este > 1/32, medicul trebuie să indice repetarea determinării titrului de anticorpi anti Rh la un interval de 4 săptămâni. (1, 3)	C
>> Opţiune	În funcţie de dinamica anticorpilor anti D medicul poate indica determinarea lor mai frecvent.	E
>> Recomandare	Se recomandă medicului a urmări sarcina în continuare prin dozări de anticorpi anti D, până la 28 săptămâni de amenoree, la interval de 4 săptămâni, în următoarele situaţii: (5, 6) - Dacă în sarcina actuală titrul anticorpilor anti Rh determinat în dinamică rămâne constant - Dacă în sarcina actuală titrul anticorpilor anti Rh - determinat în dinamică, creşte la mai puţin de 4 ori faţă de titrul iniţial	C
Argumentare	Titrul staţionar sau creşterea la mai puţin de 4 ori faţă de titrul iniţial al anticorpilor anti D sugerează posibilitatea unui făt Rh negativ.	IV
>>> Standard	În cazurile incluse în recomandarea precedentă, medicul trebuie să indice evaluarea stării fetale la 28 de săptămâni de amenoree.	E
>>> Recomandare	În cazurile incluse în recomandarea precedentă, se recomandă medicului să indice evaluarea stării fetale după 28 de săptămâni de amenoree, individualizat, în funcţie de evoluţia stării fetale şi a titrului de anticorpi anti D.	E
Recomandare	Se recomandă medicului reevaluarea stării fetale prin ecografie Doppler la interval de 7 zile, până la termen, dacă: (13, 14) - titrul anticorpilor anti D nu creşte de 4 ori sau mai mult faţă de titrul iniţial şi - ecografia standard, scorul biofizic şi raportul cerebro-placentar nu indică o suferinţă fetală	C
Recomandare	Dacă titrul anticorpilor anti D creşte cu mai mult de 4 ori faţă de titrul iniţial, se recomandă medicului să indice evaluarea de urgenţă a stării fătului. (vezi cap. 7)	C
Recomandare	Dacă titrul anticorpilor anti D creşte cu mai mult de 4 ori faţă de titrul iniţial şi velocitatea maximă pe artera cerebrală medie este < 1,5 MoM, medicul va recomanda urmărire săptămânală (prin ecografie Doppler) până la cel puţin 37 săptămâni de amenoree. (9 - 12)	C

> Standard	Dacă valoarea velocităţii maxime pe artera cerebrală medie se menţine < 1,5 MoM medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii la cel puţin 37 săptămâni de amenoree.	C
Argumentare	Deoarece beneficiul păstrării sarcinii este mai mic decât riscurile fetale. (9 - 12)	IV
Standard	Dacă velocitatea maximă pe artera cerebrală medie este > 1,5 MoM şi sarcina este peste 35 săptămâni de amenoree medicul trebuie să indice naşterea imediată. (9 - 12)	C
Standard	Dacă valoarea velocităţii maxime pe artera cerebrală medie este > 1,5 MoM şi sarcina este sub 35 săptămâni de amenoree, medicul trebuie să indice corticoterapie pentru maturarea pulmonară fetală. (9 - 12)	B
> Standard	Medicul trebuie să indice următoarele doze de corticosteroizi: - Betamethasonum: două doze i.m. de 12 mg la interval de 24 ore sau - Dexamethasonum: patru doze injectabil i.m. de 6 mg la interval de 12 ore	B
Argumentare	Studiile efectuate cu privire la administrarea de corticosteroizi nu au evidenţiat beneficii la administrarea unor doze mai mari sau repetate de corticoterapie. (16, 17)	IIb
> Standard	Dacă nu există semne de suferinţă fetală acută, medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii după minim 24 ore de la ultima doză de corticoterapie.	E
Standard	Medicul trebuie să reevalueze starea fetală în cazul scăderii titrului anticorpilor anti D.	E
Argumentare	Scăderea titrului anticorpilor anti D reprezintă în cele mai multe cazuri transferul masiv de anticorpi în circulaţia fetală şi fixarea lor pe eritrocitele fetale.	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să aleagă modalitatea de naştere în funcţie de indicaţiile obstetricale, de situaţia locală şi de vârsta gestaţională.	E
	6.2 Profilaxia izoimunizării în sistem Rh	
Standard	Medicul trebuie să indice profilaxia izoimunizării în sistem Rh, dacă sunt îndeplinite condiţiile, în următoarele cazuri: - avort spontan - avort la cerere (17, 19, 20) - sarcină extrauterină - mola hidatiformă (21 - 25) - biopsia de vilozităţi coriale - amniocenteză - cordocenteză - deces intrauterin al fătului (trimestrul II sau III de sarcină) (26, 27) - embrioreducţie - traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (trimestrul II sau III de sarcină) (26, 27) - versiune cefalică externă - proceduri intrauterine (plasare de şunturi, clampare cordon etc.)	A
Standard	Medicul nu trebuie să recomande vaccinarea cu imunoglobulina anti D pentru ameninţarea/iminenţă de avort din trimestrul I în care fătul îşi păstrează viabilitatea.	C
Argumentare	Pentru că riscul imunizării este redus. (28, 29)	IV
Standard	Pentru o imunoprofilaxie cât mai adecvată, medicul trebuie să indice că imunoglobulina anti D să fie administrată cât mai curând după naştere. (1, 2)	A
Argumentare	Momentul naşterii este responsabil pentru aprox. 90% din cazurile de izoimunizare.	Ib
> Standard	Medicul trebuie să indice administrarea imunoglobulinei anti D, i.m., în primele 72 de ore după naştere, în cazurile în care sunt îndeplinite următoarele condiţii: (1, 2) - lăuză Rh negativ - nou-născut Rh pozitiv - anticorpi anti D absenţi la mamă	A
>> Recomandare	Dacă din diverse motive pacienta nu a fost vaccinată în primele 72 de ore, medicul va recomanda administrarea imunoglobulinei anti D, i.m., în primele 10 zile (max. 28) de la naştere. (1, 2)	B
Argumentare	S-a constatat un beneficiu pentru sarcinile următoare, chiar şi în cazurile în care imunoglobulina anti D a fost administrată cu întârziere, faţă de cazurile în care nu s-a administrat deloc. (32 - 34)	III

Standard	Medicul trebuie să nu indice, la pacientele care au deja anticorpi anti D, tratament cu imunoglobulină anti D. (29, 33)	C
Opţiune	Medicul poate opta pentru contraindicarea administrării imunoprofilaxiei cu imunoglobulina anti D la pacientele care afirmă că nu mai doresc copii sau la care se practică sterilizare chirurgicală. (35, 36)	E
Opţiune	Medicul poate indica o doză dublă/triplă de imunoglobulină anti D i.m. în cazurile în care naşterea a implicat hemoragie materno-fetală masivă.	B
Argumentare	Se consideră că 50 mcg (250 UI) imunoglobulină anti D administrată exclusiv i.m. asigură protecţie pentru 2,5 ml hematii fetale (5 ml sânge fetal). (37)	III
> Recomandare	În cazurile cu hemoragie maternofetală importantă, se recomandă medicului a indica efectuarea testului Kleihauer-Betke pentru evaluarea necesarului de imunoglobulină anti D administrată exclusiv i.m. (37) (vezi anexa 3)	C
>> Standard	Medicul trebuie să nu indice administrarea unei doze mai mari de 300 mcg/24 de ore de imunoglobulină anti D administrată exclusiv i.m.	E
>> Opţiune	În cazurile cu hemoragie masivă maternofetală medicul poate recomanda imunoglobulina anti D cu administrare intravenoasă sau intramusculară. (vezi anexa 3)	E

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea sarcinilor cu izoimunizare în sistem Rh, prin următoarele investigaţii paraclinice: (1 - 3) - Dozarea în dinamică a anticorpilor anti D - Explorări ecografice	B
Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea examenului ecografic obstetrical pentru evaluarea semnelor directe şi indirecte de afectare fetală: (1 - 3)	B
Argumentare	Următoarele modificări depistate ecografic, sunt semne de alarmă, ce impun o atentă urmărire a sarcinii: (4) - grosimea placentei > 4 cm - ILA > 18 - circumferinţa abdominală (apreciază indirect dimensiunea blocului hepatosplenic) - diametrul venei ombilicale > 8 mm	III
Standard	Medicul trebuie să indice ca monitorizarea Doppler să completeze ecografia bidimensională, în aprecierea stării intrauterine a fătului şi a gradului de anemie.	A
Argumentare	Semnele hidropsului fetal (ascită, efuziuni pleurale, edem cutanat) sunt prezente când hemoglobina fetală este cu cel puţin 7 g/dl sub limita normală corespunzătoare vârstei gestaţionale. (5) Măsurarea velocităţii maxime pe artera cerebrală medie este cel mai sensibil parametru predictiv al anemiei fetale. (6 - 16)	Ib
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca intervalul dintre evaluările ecografice Doppler pentru depistarea anemiei fetale să fie între 7 - 14 zile, începând de la vârsta gestaţională de 28 de săptămâni, în cazurile cu izoimunizare.	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul gravidelor cu incompatibilitate în sistemul Rh, să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Sarcina cu izoimunizare prin incompatibilitate în sistemul Rh, este o sarcină cu risc şi monitorizarea sarcinii trebuie efectuată de către medicul de specialitate OG, în colaborare multidisciplinară. (1)	E
> Standard	Medicul trebuie să îndrume în vederea naşterii, gravidele cu izoimunizare prin incompatibilitate în sistem Rh în sarcina actuală, într-o maternitate de gradul II - III Matrom. (1)	E
Standard	Medicul neonatolog care va prelua nou-născutul trebuie informat de către medicul de specialitate OG, asupra particularităţilor cazului şi în special despre: - nivelul titrului de anticorpi anti D - vârsta gestaţională	E

	- tratamente efectuate - complicaţii apărute la sarcinile anterioare	
Standard	Recoltarea sângelui din cordonul ombilical pentru stabilirea Rh-ului copilului trebuie să fie efectuată de către personalul desemnat al sălii de naştere (moaşe, asistente OG) sau al secţiei de neonatologie.	E
Standard	Imediat după naştere, medicul trebuie să indice ca unei lăuze cu Rh negativ şi nou-născut Rh pozitiv, să i se determine prezenţa de anticorpi anti D, în vederea îndeplinirii criteriilor de administrare a imunoglobulinei anti D administrată exclusiv i.m.	E
Standard	În cazul în care unitatea sanitară nu deţine imunoglobulină anti D, medicul curant OG trebuie să elibereze, în timp util după naştere, o reţetă pacientei, cu prescrierea acestui produs.	E
Argumentare	Eliberarea reţetei este necesară pentru ca pacienta să poată procura imunoglobulină anti D din farmacie.	
Standard	Medicul curant OG trebuie să explice pacientei atât necesitatea vaccinării cât şi riscurile la care se expune în cazul în care nu beneficiază de imunoprofilaxie.	E
Standard	În foaia de observaţie a pacientei, medicul curant OG trebuie să menţioneze toate aspectele legate de vaccinare: - data şi ora la care a fost efectuată vaccinarea - persoana care a efectuat vaccinarea - semnătura pacientei	E
Standard	În cazul în care pacienta refuză vaccinarea, medicul curant OG trebuie să menţioneze în foaia ei de observaţie acest lucru, pacienta asumându-şi răspunderea deplină pentru riscurile posibile.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Finn, R, Clarke, CA, Donohoe, WT, et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. Br Med J 1961; 5238:1486.
2. Gorman, JG, Freda, VJ, Pollack, W. Intramuscular injection of a new experimental gamma2 globulin preparation containing high levels of anti-Rh antibody as a means of preventing sensitization to Rh. Proc IXth Congress of the International Society of Haematology 1962; 2:545.
3. Chavez, GF, Mulinare, J, Edmonds, LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA 1991; 265:3270.

Evaluare şi diagnostic

1. ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of Alloimmunization. Obstet Gynecol 2006; 108:457
2. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy - Management Options 2005 (14) 302-310.
3. Bowman JM. The Prevention of Rh immunization. Transfus Med Rev 1988; 2:129-150 (Level III)
4. Bergstorm H, Nillsonl, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38 day old fetus.
5. Medearis, AL, Hensleigh, PA, Parks, DR, Herzenberg, LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:290.
6. Moise KJ Jr, Perkins JT, Sosler SD et al: The predictive value of maternel serum testing for detection of fetal anemia in red blood cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1003-1009.

Conduită

1. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy - Management Options 2005 (14) 302-310.
2. ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of Alloimmunization. Obstet Gynecol 2006; 108:457
3. Gottval T, Hilden JO: Concentrarion of anti-D antibodies in Rh(D) alloimmunized pregnant women, as a predictor of anemia and/or hyperbilirubinemia in their newborn infants. Acta Obstet Gynecol 1996; 174:547-551.
4. Copel JA, Gollin YG, Grannum PA.: Alloimmunization disorders and pregnancy. Semin Perinatol 1991; 15(3):251-256.
5. International Forum. Laboratory procedures for the prediction of the severity of hemolytic disease of the newborn. Vox Sang 1995; 69: 61-19
6. Nicolaides, KH, Rodeck, CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. BMJ 1992; 304:1155.
7. Chitkara U, Wilkins I, Lynch L. The role of sonography in assesing severity of fetal anemia in the Rh and Kell isoimmunized pregnancies. Obstet Gynecol 1988; 71:393-398.
8. Iskaros j, Kingdom J, Morrison JJ, Rodeck C. Prospective non-invasive monitoring of pregnancies complicated by red cell alloimmunization. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11(6):432-43
9. Brass LM, Pavlakis SG, De Vivo D et. al: Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery. Effect of hematocrit. Strike 1988; 19:1466-1469.
10. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, et. al: Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in pregnancy complicated by maternal blood group immunization. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5:400-405.

11. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell s: Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:1066-1068.
12. Johnson MJ, Kramer WB, Alger LS, et. al: Middle cerebral artery peak velocity and fetal anemia. 17th Annual meeting of Society of Perinatal Obstetricians, Anaheim, CA, Jan 22-25, 1997.
13. Nicolaides KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH: Failure of six ultrasonografic parameters to predict the severity of fetal anemia in Rhesus isoimmunization. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:920-926.
14. Frigoletto FD, Greene MF, Benaceraff BR, et al: Ultrasonografic fetal surveillance in the management of the isoimmunized pregnancy. N Eng J Med 1986; 315:430-432.
15. Jobe, AH, Soll, RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:878.
16. Lee, BH, Stoll, BJ, McDonald, SA, Higgins, RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics 2006; 117:1503.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green top guidelines. Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. RCOG, London, 2002.
18. Bowman JM. The Prevention of Rh immunization. Transfus Med Rev 1988; 2:129-150 (Level III)
19. Prevention of Rho(D) alloimmunization. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 4. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 1999. 889-896
20. Medearis, AL, Hensleigh, PA, Parks, DR, Herzenberg, LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:290.
21. Stewart FH, Burnhill MS, Bozorogi N. Reduced dose of Rh immunoglobulin following first trimester pregnancy termination. Obstet Gynecol 1978; 51:318-322 (Level II-1)
22. Prince JR. Rh sensitization by hydatiform mole. N Engl J Med 1968; 278:1021 (Level III)
23. Fisher He, Lichtiger B, Cox I. Expression of Rho(D) antigen in choriocarcinoma of the uterus in an Rho(D) negative patient; report of a case. Hum Pathol 1985; 16:1165-1167 (Level III)
24. van't Veer MB, Overbeeke MA, Geerzen HG, van der Lans SM. The expression of Rh-D factor in human trophoblast. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:1008-1010 (Level III)
25. Goto S, Nishi H, Tomoda Y. Blood group Rh-D factor in human trophoblast determined by immunofluorescent method. Am J Obstet Gynecol 1980; 137:707-712 (Level III)
26. Morrow CP, Curtin JP. Tumors of the placental trophoblast. In: Synopsis of Gynecologic oncology. %th ed. New York: Churchill Livingstone, 1998; 315-351 (Level III)
27. National Blood Transfusion Service Immunoglobulin Working Party. Recommendations for the use of anti D immunoglobulin. 1991; 137-145 (Level III)
28. American Association of Blood Banks. Tehnical Manual 12th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 1996 (Level III)
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green top guidelines. Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. RCOG, London, 2002. 1-6
30. National Institute for Clinical Excellence. Guidelines. Pregnancy - routine anti-D prophylaxis for rhesus negative women (no 41). NICE, London, 2002. 1-10
31. Lack of transmission of human immunodeficiency virus through Rho(D) immune globulin (human). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987; 36:728.
32. Moise, KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100:600.
33. Bowman, JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? Am J Obstet Gynecol 1985; 151:289.
34. Samson D, Mollison PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti-Rh. Immunology 1975; 28: 349-357 (Level II-1)
35. Gorman JG, Freda Vj. Rh immune globulin is indicated for Rh negative mothers undergoing sterilization. Am J Obstet Gynecol 1972; 112: 868-869 (Level III)
36. Scott Jr, Guy LR. Is Rh immunoglobulin indicated in patients having puerperal sterilization? Obstet Gynecol 1975; 46:178-180 (Level II-3)
37. Data on file at Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Kumpel BM. Quantification of anti-D and fetomaternal hemorrhage by flow cytometry (editorial). Transfusion 2000; 40:6-9.

Urmărire şi monitorizare

1. Nicolaides, KH, Fontanarosa, M, Gabbe, SG, Rodeck, CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:920.
2. Bahado-Singh, R, Oz, U, Mari, G, et al. Fetal splenic size in anemia due to Rh-alloimmunization. Obstet Gynecol 1998; 92:828.
3. Roberts, AB, Mitchell, JM, Lake, Y, Pattison, NS. Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:1251.
4. Pelinescu-Onciul Dimitrie. Ecografia în Obstetrică 1998 (12) 122-124.
5. Nicolaides, KH, Thilaganathan, B, Rodeck, CH, Mibashan, RS. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:1063.
6. Dukler, D, Oepkes, D, Seaward, G, Windrim, R. Noninvasive tests to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameters. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1310.
7. Detti, L, Mari, G, Akiyama, M, Cosmi, E, et al. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:937.

8. Mari, G, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med 2000; 342:9.
9. Teixeira, JM, Duncan, K, Letsky, E, Fisk, NM. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15:205.
10. Abdel-Fattah, SA, Soothill, PW, Carroll, SG, Kyle, PM. Noninvasive diagnosis of anemia in hydrops fetalis with the use of middle cerebral artery Doppler velocity. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1411.
11. Zimmerman, R, Carpenter, RJ Jr, Durig, P, Mari, G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. BJOG 2002; 109:746.
12. Deren, O, Onderoglu, L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 101:26.
13. Scheier, M, Hernandez-Andrade, E, Carmo, A, et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23:432.
14. Detti, L, Oz, U, Guney, I, et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1048.
15. Mari, G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25:323.
16. Oepekes, D, Seaward, PG, Vandenbussche, FP, et al. Doppler ultrasonography compared to amniotic fluid DOD in the prediction of fetal anemia in Rh-alloimmunized pregnancies. N Engl J Med 2006. 355:156.
17. Moise, KJ Jr. Diagnosing hemolytic disease of the fetus time to put the needles away?. N Engl J Med 2006; 355:192.

Aspecte administrative

1. Craig JS, McClure BG, Tubman TR,: Preventing RhD haemolytic disease of the newborn. Services should be centralised for pregnancies affected by Rh haemolytic disease. Br Med J 1998; 316:1611.

Anexe

Imunoglobulina anti D cu administrare exclusiv i.m.

1. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. Transfusion 1999; 39:1160-68
2. Watanabe KK, Busch MP, Schreiber GB, Zuck TF. Evaluation of the safety of Rh Immunoglobulin by monitoring viral markers among Rh-negative female blood donors. Vox Sang 2000; 8:1-6.
3. Data on file at Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Kumpel BM. Quantification of anti-D and fetomaternal hemorrhage by flow cytometry (editorial). Transfusion 2000; 40:6-9.

Imunoglobulina anti D cu administrare i.m. sau i.v.

1. Gaines AR Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rho(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic Purpura patients. Blood 15 April 2000, Vol 95, No. 8: 2523-2529.
2. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia and/or hemoglobinuria following Rho(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic Purpura. Blood 2005 Sep 1; 106(5):1532-7.
3. CIOMS. Current challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva 2001. Page 122.
4. Rushin J, Rumsey, DH, Ewing, CA, Sandler, SG. Detection of multiple passively acquired alloantibodies following infusions of IV Rh immune globulins. Transfusion Vol. 40, May 2000. (16, 17)

Multipli de mediană

1. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et, al: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assesment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Eng J Med 2000; 342: 9-14.

ANEXE

3.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
3.2. Vaccinuri pentru profilaxia izoimunizării Rh
3.3. Valoarea velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie în funcţie de vârsta gestaţională şi corelaţia cu MoM

3.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

3.2. Vaccinuri pentru profilaxia izoimunizării Rh

Imunoglobulina anti D cu administrare exclusiv intramusculară

Doza de 300 micrograme (1500 UI)
Doza de 50 micrograme (250 UI)

Soluţie sterilă injectabilă intramuscular (exclusiv) conţinând imunoglobulină umană (minim 95% anticorpi anti D)
Doza de 300 micrograme (1500 UI) suprimă răspunsul imun pentru 15 ml hematii fetale (30 ml sânge total)
Doza de 50 micrograme (250 UI) suprimă răspunsul imun pentru 2,5 ml hematii fetale (5 ml sânge total)
Sunt obţinute prin fracţionarea şi filtrarea plasmei, ceea ce reduce la zero riscul transmiterii infecţiei cu HIV, HVB, HVC
Studiile clinice efectuate dovedesc reducerea incidenţei izoimunizării de la 12 - 13% la 1 - 2% prin administrarea vaccinului în primele 72 de ore post partum.
Protocoalele care includ şi administrare antepartum (28, 34 săptămâni de amenoree) indică reducerea şi mai semnificativă a incidenţei izoimunizării la 0,1 - 0,2%.
Administrarea dozei de 50 micrograme (250 UI) în maxim 3 ore după chiuretaj (pacientă Rh negativ, embrion posibil Rh pozitiv) are o eficienţă dovedită de 100% în prevenirea izoimunizării.
Indicaţii ale administrării:
La paciente Rh negativ:
- în sarcina cu făt posibil Rh pozitiv

- iminenţa de avort
- tratamentul sarcinii ectopice posibil Rh pozitive
- hemoragii antepartum (placenta praevia)
- biopsie de vili corionici
- cordocenteză
- versiune externă
- traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (Trim II şi III de sarcină)
- deces intrauterin al fătului
- transfuzie de sânge incompatibil

Doza de 50 micrograme (250 UI) se recomandă pentru sarcinile cu vârsta gestaţională </= 13 săptămâni de amenoree.

Contraindicaţii ale administrării vaccinului:

- paciente cu reacţii anafilactice sau sistemice severe la administrarea de imunoglobuline în antecedente

Administrare:

Doza de 300 micrograme (1500 UI) şi doza de 50 micrograme (250 UI) sunt produse pentru administrare intramusculară exclusivă.

Se recomandă administrarea prin injecţie intragluteală.

Nu se utilizează soluţii neclare sau care conţin particule nedizolvate.

Nu trebuie administrat în amestec cu alte produse injectabile.

Se recomandă păstrarea produsului la o temperatura de 2 - 8 °C.

Produsul nu se congelează.

Reacţii adverse:

- la locul injectării poate apărea inflamaţie sau edem
- în unele cazuri vaccinarea poate fi urmată de greaţă, vărsături, cefalee
- nu au fost raportate reacţii cardiovasculare sau de tip alergic-anafilactic

Imunoglobulina anti D cu administrare intravenoasă sau intramusculară

- Soluţie sterilă injectabilă intravenos sau intramuscular conţinând imunoglobulină umană (minim 95% anticorpi anti D) şi 5 micrograme/ml IgA
- se comercializează sub două forme:
  - liofilizată: (conţine 0,1 moli glicină, 0,04 moli clorură de sodiu şi 0,01% polisorbat 80)
  - soluţie: (conţine 10% maltoză, 0,03% polisorbat 80)
- 300 micrograme (1500 UI) suprimă răspunsul imun pentru 17 ml hematii fetale (34 ml sânge total)

Indicaţii ale administrării:

La paciente Rh negativ:

- în sarcina cu făt posibil Rh pozitiv
- iminenţa de avort
- tratamentul sarcinii ectopice posibil Rh pozitive
- hemoragii antepartum (placenta praevia)
- biopsie de vili corionici
- cordocenteză
- versiune externă
- traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (Trim II şi III)
- deces intrauterin al fătului
- transfuzie de sânge incompatibil

Reacţii adverse: mai frecvente la administrarea intravenoasă:

- la locul injectării poate apărea inflamaţie sau edem
- în rare cazuri vaccinarea poate fi urmată de greaţă, vărsături, cefalee, ameţeală, febră, frisoane, mialgii, artralgii, astenie, diaree
- nu au fost raportate reacţii cardiovasculare sau de tip alergic-anafilactic

Produsul liofilizat pentru administrarea intravenoasă sau intramusculară trebuie reconstituit:

Cantitatea de Imunoglobulina anti D administrată i.v. sau i.m.	Cantitatea de soluție necesară
Administrare intravenoasă	
120 micrograme (600 UI)	2,5 ml
300 micrograme (1500 UI)	2,5 ml
1000 micrograme (5000 UI)	8,5 ml
Administrare intramusculară	
120 micrograme (600 UI)	1,25 ml
300 micrograme (1500 UI)	1,25 ml
1000 micrograme (5000 UI)	8,5 ml

Se recomandă ca administrarea intramusculară a dozei de 1000 micrograme (5000 UI) să se facă în minim două zone musculare diferite.

A nu se agita după preparare!

Produsul reconstituit trebuie folosit în maxim 24 ore.

Indicaţii şi doze recomandate de Imunoglobulina anti D administrată i.v. sau i.m.:

Indicaţia	Administrare i.m. sau i.v.
28 de săptămâni de sarcină	300 micrograme (1500 UI)
În primele 72 ore postpartum	120 micrograme (600 UI)
Iminenţă de avort-naştere prematură cu sângerare	300 micrograme (1500 UI)
Amniocentează/Biopsie de vili corionici la <= 34 săptămâni de amenoree	300 micrograme (1500 UI)
Amniocentează/Biopsie de vili corionici/alte proceduri obstetricale la <= 34 săptămâni amenoree	120 micrograme (600 UI)

În cazul transfuziei de sânge incompatibil se indică:

Calea de administrare	Doza de Imunoglobulina anti D administrată i.v. sau i.m.:	
	Transfuzie cu sânge total Rh pozitiv	Transfuzie cu masă eritrocitară Rh pozitiv
Intravenos	9 micrograme (45 UI)/ml sânge	19 micrograme (90 UI)/ml hematii
Intramuscular	12 micrograme (60 UI)/ml sânge	24 micrograme (120 UI)/ml hematii

Se pot administra maxim 600 micrograme (3000 UI)/8 ore intravenos până la atingerea dozei totale necesare.

Se pot administra maxim 1200 micrograme (6000 UI)/12 ore intramuscular până la atingerea dozei totale necesare.

3.3. Valoarea Velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie în funcţie de vârsta gestaţională şi corelaţia cu MoM

Vârsta gestaţională (săptămâni)	Valoarea velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie				
	Multipli de median (MoM)				
	1	1.3	1.5	1.7	2
15	20	26	30	34	40
16	21	27	32	36	42
17	22	29	33	37	44
18	23	30	35	39	46
19	24	31	36	41	48
20	25	33	38	43	50
21	26	34	39	44	52
22	28	36	42	48	56
23	29	38	44	49	58
24	30	39	45	51	60
25	32	42	48	54	64
26	33	43	50	56	66
27	35	46	53	60	70
28	37	48	56	63	74
29	38	49	57	65	76
30	40	52	60	68	80
31	42	55	63	71	84
32	44	57	66	75	88
33	46	60	69	78	92
34	48	62	72	82	96

35	50	65	75	85	100
36	53	69	80	90	106
37	55	72	83	94	110
38	58	75	87	99	116
39	61	79	92	104	122
40	63	82	95	107	126

ANEXA 4

Boala tromboembolică în sarcină şi lăuzie

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Evaluare şi grupe de risc
5.2 Diagnosticul bolii tromboembolice
6 Conduită
6.1 Tromboprofilaxia
6.1.1 Paciente cu istoric personal de boală tromboembolică, fără trombofilie cunoscută
6.1.2 Paciente cu istoric personal de boală tromboembolică cu trombofilie cunoscută
6.1.3 Paciente cu trombofilie fără episod tromboembolic în antecedente
6.1.3.1 Paciente cu trombofilii congenitale
6.1.3.2 Paciente cu sindrom antifosfolipidic şi avorturi recurente
6.1.3.3 Paciente cu sindrom antifosfolipidic fără avorturi recurente
6.1.4 Paciente cu proteze valvulare
6.1.5 În postpartum
6.2 Conduita în cazul tromboembolismului venos
6.3 Conduita în travaliu la parturientele sub tratament anticoagulant
7 Urmărire şi monitorizare
7.1 Monitorizarea maternă
7.1.1 Paciente cu risc de boală tromboembolică
7.1.2 Paciente cu boală tromboembolică în sarcină şi lăuzie
7.2 Monitorizarea fetală
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
4.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
4.2. Posologia folosită în terapia anticoagulantă

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică, bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a

Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Scriitor
- Dr. Alina Veduţa

Membri
- Profesor Dr. Leonida Gherasim
- Conferenţiar Dr. Ana Maria Vlădăreanu
- Dr. Doina Mihăilescu

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
- Profesor Dr. Szabo Bela

Abrevieri

ALT	Alanin-aminotransferaza
aPTT	Timp de tromboplastină parţial activată
AST	Aspartat-aminotransferaza
COC	Contraceptive orale combinate
CTPA	Angiografia pulmonară computerizată
HLG	Hemoleucogramă
INR	International normalised ratio
iv	Intravenos
mg	Miligrame
mg/kg	Miligrame/kilogram
PCR	Polymerase chain reaction (reacţia în lanţ a polimerazei)
sc	Subcutan
UI	Unităţi internaţionale
UI/ml	Unităţi internaţionale/mililitru
UI/kg	Unităţi internaţionale/kilogram
V/Q	Ventilaţie/perfuzie

1 INTRODUCERE

În cărţile de specialitate termenul de boală tromboembolică a fost înlocuit în ultima vreme cu tromboembolism venos. Tromboza venoasă profundă şi tromboembolismul pulmonar, considerate manifestări ale aceleiaşi boli - boala tromboembolică, sunt probleme majore de sănătate, generând serioase repercusiuni. Tromboembolismul pulmonar acut poate duce la deces, iar pe termen lung, episoadele recurente pot determina hipertensiune pulmonară.

O complicaţie frecventă a trombozei venoase profunde este insuficienţa venoasă cronică caracterizată prin reflux sangvin în venele sistemului venos profund şi obstrucţie venoasă ce duce la modificări tegumentare şi chiar ulceraţii cu un impact deosebit asupra calităţii vieţii individului.

Tromboembolismul pulmonar este o cauză majoră de mortalitate (aprox. 200.000 decese/an în Statele Unite). În ciuda progreselor importante în domeniu (de la farmacologie la organizare intraspitalicească), trombembolismul rămâne cea mai importantă cauză de deces intraspitalicesc, care se poate preveni.

Trombembolismul pulmonar este, global, a două cauză de mortalitate maternă, după hemoragia obstetricală; în Marea Britanie trombembolismul pulmonar este prima cauză de mortalitate maternă.

Principalii factori care cresc riscul tromboembolic sunt: imobilizarea, traumatismele, intervenţiile chirurgicale, infecţiile sistemice, sarcina şi lăuzia.

Riscul pacientelor spitalizate de a dezvolta un episod tromboembolic este mult mai mare decât cel al celor nespitalizate, prin urmare tromboprofilaxia este o problemă importantă mai ales la pacientele internate, care cumulează frecvent mai mulţi factori de risc pentru boala tromboembolică.

De asemenea, trebuie avut în vedere că sarcina creşte riscul pentru tromboembolism venos de 10 ori prin prezenţa celor trei elemente ale triadei Virchow (leziunea endotelială, staza sangvină şi hipercoagulabilitatea).

Traumatisme vasculare apar mai ales în travaliu, în special după naştere vaginală instrumentală sau operaţie cezariană, de aceea, postpartumul reprezintă perioada de risc maxim.

Ghidul clinic pentru "Boala tromboembolică în sarcină şi lăuzie" este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi ştiinţifice, tărie a afirmaţiilor, grade de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Prezentul Ghid clinic pentru "Boala tromboembolică în sarcină şi lăuzie" se adresează personalului de specialitate de obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (terapie intensivă, neonatologie, cardiologi, medici din reţeaua de asistenţă primară) ce se confruntă cu problematica abordată.

Sunt urmărite:

- Standardizarea abordării într-o problemă importantă: cine/în ce cadru are competenţa să se ocupe de tromboprofilaxia şi tratamentul bolii tromboembolice în cazurile de obstetrică şi ginecologie. Întrebarea are implicaţii medico-legale, chiar dacă nu este vorba despre o problemă medico-legală în sine.
- Tromboprofilaxia şi tratamentul bolii tromboembolice în sarcină, travaliu şi postpartum.
- Tromboprofilaxia: Utilizarea tromboprofilaxiei la gravide şi lăuze cu risc trombotic crescut este fundamentată, deşi există puţine studii randomizate pe baza cărora să se poată face recomandări. În cazurile obstetricale, se pune problema profilaxiei primare sau secundare a bolii tromboembolice, nu numai din punctul de vedere al consecinţelor materne directe ale acesteia, ci şi din punctul de vedere al efectelor pe care boala tromboembolică, chiar frustă, le are asupra cursului sarcinii.
- Analiza Cochrane (Cochrane Review) despre profilaxia bolii tromboembolice în sarcină a inclus doar 8 studii/649 paciente. Se concluzionează că nu există date suficiente pe baza cărora să se poată fundamenta recomandări (studii puţine, grupuri de studiu mici). Recomandarea de actualitate este desfăşurarea de studii randomizate mari, care să analizeze diferitele metode de profilaxie a bolii tromboembolice, folosite în prezent în sarcină şi în postpartum.
- Tratamentul bolii tromboembolice: Fără tratament, boala tromboembolică la gravide şi lăuze poate fi fatală (trombembolism pulmonar masiv) sau poate avea consecinţe grave pe termen lung (hipertensiune pulmonară posttrombotică, sindrom posttrombotic). Una din situaţiile în care se întâlnesc relativ frecvent manifestări foarte grave ale bolii tromboembolice este lăuzia.
- Anticoagularea în travaliu: Anticoagularea este recomandată peri/postoperator în cazul cezarienelor în urgenţă; recomandarea devine fermă la paciente care cumulează factori de risc pentru boală tromboembolică. Anticoagularea nu este recomandată concomitent cu analgezia neuraxială pe cateter peridural.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate
- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)

- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia în perioada 2 - 4 februarie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru "Boala tromboembolică în sarcină şi lăuzie" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

5.1 Evaluare şi grupe de risc

Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze o evaluare a riscului tromboembolic individual, tuturor pacientelor aflate la prima consultaţie prenatală. (1, 2, 3, 9, 10, 11)	C
Argumentare	Părerea unanimă este că riscul apariţiei tromboembolismului venos este crescut în sarcină. Apariţia acestuia nu pare a fi preponderentă într-un anumit trimestru; există însă o anumită predispoziţie pentru apariţia trombozei venoase profunde la nivelul membrului inferior stâng (aproximativ 90%). Riscul crescut de apariţie a tromboembolismului venos persistă postpartum (în special după operaţiile cezariene). (11)	IV
Standard	Medicul trebuie să efectueze evaluarea clinică a riscului tromboembolic la toate gravidele şi lăuzele internate în spital. (10)	C
Argumentare	Riscul de a face un episod tromboembolic al unei paciente spitalizate este mult mai mare decât al unei paciente nespitalizate, de aceea tromboprofilaxia este o preocupare majoră în mediul spitalicesc. (9)	IV

Standard	Medicul trebuie să evalueze factorii determinanţi ai riscului tromboembolic la gravide şi lăuze:
	- factori majori:
	  - istoricul personal de boală tromboembolică
	  - trombofiliile
	  - protezele valvulare cardiace
	- factori adiţionali:
	  - vârsta peste 35 de ani
	  - obezitate
	  - multiparitate
	  - varice voluminoase
	  - imobilizare
	  - paraplegie
	  - patologie oncologică sau patologie hematologică care determină hipervâscozitate
	  - infecţii severe (miometrită, sistemice)
	  - hiperemesis
	  - sindrom nefrotic
	  - preeclampsie
	  - insuficienţă cardiacă congestivă
	  - pierdere importantă de sânge
	  - naştere instrumentală (mai ales cezariană de urgenţă după travaliu prelungit). (5, 7, 9, 10)
		B

Argumentare	Recurenţa trombembolismului venos în sarcină la paciente cu istoric personal de boală tromboembolică este de aproximativ 2 - 3%, faţă de o incidenţă a tromboembolismului la gravidele şi lăuzele de 0.1% (incidenţa în postpartum după operaţie cezariană este aproximativ 0.9%). (10)	III
> Standard	Medicul trebuie să considere următoarele situaţii ca fiind cu risc tromboembolic mare în sarcină şi lăuzie: - istoric personal de boală tromboembolică - proteze valvulare cardiace - trombofilii (9, 10)	C

> Standard	Următoarele situaţii trebuie considerate de medic ca fiind cu risc tromboembolic moderat în sarcină şi lăuzie:
	- factori de risc, alţii decât cei majori:
	  - vârsta peste 35 de ani
	  - obezitate
	  - operaţie cezariană
	  - imobilizare
	  - multiparitate
	  - varice voluminoase
	  - paraplegie
	  - patologie oncologică sau patologie hematologică care determină hipervâscozitate
	  - infecţii severe (endomiometrite, sistemice)
	  - hiperemesis
	  - sindrom nefrotic
	  - preeclampsie
	  - insuficienţă cardiacă congestivă
	  - pierdere importantă de sânge (10)
		C

> Standard	Medicul trebuie să considere că o gravidă sau lăuză cu vârsta sub 35 de ani şi fără factori de risc asociaţi, prezintă un risc tromboembolic mic. (9)	C
Recomandare	Se recomandă ca medicul obstetrician să îndrume gravidele şi lăuzele către medicul hematolog pentru a fi evaluate existenţa trombofiliilor sau a sindromului antifosfolipidic în următoarele situaţii: - gravide cu istoric personal (sau familial important) de boală tomboembolică - feţi morţi cu retard de creştere şi infarcte	C

	placentare - avorturi spontane recurente în absența altor factori de risc (4, 9)	
Argumentare	În general, este acceptată de practicieni ideea că screeningul pentru trombofilii în populația generală/în populația obstetricală generală nu este cost-eficientă; există trombofilii congenitale pentru care screeningul/diagnosticul nu se poate face decât în afara sarcinii. (9)	IV

> Standard	Medicul trebuie să încadreze gravida sau lăuza cu trombofilie congenitală, în una din următoarele categorii, în funcție de frecvență și de gradul de risc tromboembolic:
	- rezistența la proteina C activată/factor V Leiden:
	  - frecvență mare
	  - risc moderat (risc mare pentru homozigote)
	- mutația 20210A a genei protrombinei:
	  - frecvență relativ mare
	  - risc moderat (risc mare pentru homozigote)
	- deficit de antitrombină:
	  - frecvență mică
	  - risc mare
	- deficit de proteină C:
	  - frecvență relativ mică (cazuri fals pozitive în sarcină)
	  - risc moderat
	- deficit de proteină S:
	  - frecvență relativ mică (cazuri fals pozitive în sarcină)
	  - risc moderat (6, 7, 8)
		C

Argumentare	Trombofiliile reprezintă unul din factorii importanți care pot crește riscul tromboembolic. Creșterea riscului este dependentă de tipul trombofiliei. (6, 7, 8)	IV
Standard	Medicul trebuie să efectueze preconcepțional consilierea la pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică și fără trombofilie cunoscută. (9)	C
Standard	Medicul trebuie să indice evaluarea trombofiliilor, preconcepțional, la toate pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică și fără trombofilie cunoscută. (9, 10)	B
Recomandare	Se recomandă medicului să evalueze riscul tromboembolic, la pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică, fără trombofilie cunoscută care sunt internate pentru: - hiperemesis - preeclampsie patologie care necesită repaus prelungit la pat. (9)	C
	5.2 Diagnosticul bolii tromboembolice	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice investigarea de urgență, a gravidei și lăuzei, ce prezintă semne și simptome sugestive de boală tromboembolică. (1)	B
Opțiune	În caz de suspiciune clinică de tromboză venoasă profundă, medicul poate indica examenul ecografic Duplex Doppler al membrelor inferioare. (1)	C
Opțiune	În caz de suspiciune clinică de tromboembolism pulmonar medicul poate indica examenul ecografic Duplex Doppler al membrelor inferioare. (1)	C
Argumentare	Diagnosticul de tromboză venoasă profundă poate confirma indirect diagnosticul de tromboembolism pulmonar. (1)	IV
> Opțiune	Dacă examenul ecografic Duplex Doppler nu confirmă diagnosticul de tromboembolism pulmonar, dar există simptomatologie și semne clinice medicul poate indica efectuarea următoarelor investigații: - scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie V/Q (componenta de ventilație poate fi omisă în sarcină) angiografia pulmonară CT (CTPA) (1)	C
Argumentare	Utilizarea acestor investigații depinde de dotările clinicii. British Thoracic Society recomandă CTPA ca primă investigație în cazul tromboembolismului pulmonar nonmasiv. Avantajele acestei tehnici ar fi: specificitate și sensibilitate mai mare și iradiere mai redusă a fătului. Mulți autori recomandă în continuare scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie ca investigație de prima linie în sarcină datorită riscului scăzut de iradiere a sânului. (1)	IV
>> Recomandare	Se recomandă ca medicul să informeze (verbal și scris) pacientele cu suspiciune de tromboembolism pulmonar că scintigrafia pulmonară V/Q are un risc crescut de cancer neonatal comparativ cu CTPA, în schimb prezintă un risc scăzut de cancer matern de	B

	sân. (1)	
> Standard	Medicul trebuie să nu utilizeze Testul D-dimeri pentru diagnosticul tromboembolismului pulmonar în sarcină. (1)	C
Argumentare	În sarcină, nivelul D-dimerilor este crescut datorită modificărilor fiziologice ale sistemului de coagulare, crescând la termen și în lăuzie chiar la gravidele sănătoase. Mai mult nivelul D-dimerilor crește dacă există o preeclampsie concomitentă. Un nivel scăzut de D-dimeri sugerează faptul că nu există tromboembolism venos. (1)	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să indice următoarele investigații paraclinice înainte de a începe terapia anticoagulantă: - HLG - Teste de coagulare: INR, aPTT - Uree - Electroliți - ALT, AST (1)	C
Standard	În cazul trombofiliilor congenitale prin: - rezistența la proteina C activată (factor V Leiden) - mutația 20210A a genei protrombinei - deficit de antitrombină - deficit de proteină C - deficit de proteină S medicul trebuie să indice diagnosticarea, numai în laboratoarele înalt specializate.	E
> Opțiune	Pentru mutațiile genei protombinei și prezența factorului V Leiden, medicul poate să recomande efectuarea examenului genetic molecular.	E
> Recomandare	Pentru deficitul de proteină S și rezistența la proteina C activată, se recomandă medicului să indice o evaluare în afara sarcinii. (2, 3, 4, 5, 6)	C
Argumentare	Rezistența la proteina C activată este fals detectată drept crescută în sarcină de către testele de screening. Nivelurile de proteină S, liberă și totală, sunt reduse cu 40% - 60%, în majoritatea sarcinilor normale. (5, 6)	IV

6 CONDUITĂ

6.1 Tromboprofilaxia

Standard	Medicul trebuie să indice mobilizarea activă și precoce în timpul sarcinii, travaliului și evitarea deshidratării. (7, 16)	C
Recomandare	Se recomandă ca medicul să reevalueze pacienta din punct de vedere al riscului tromboembolic, în cazul spitalizării pentru patologii procoagulante: - varice voluminoase - hiperemesis - patologie oncologică sau - patologie hematologică care determină hipervâscozitate - infecții severe - sindrom nefrotic - preeclampsie - insuficiența cardiacă congestivă - pierdere importantă de sânge. (2, 10, 14, 15, 17)	C

6.1.1 Paciente cu istoric personal de boală tromboembolică, fără trombofilie cunoscută

Opțiune	La pacientele cu episod tromboembolic anterior în asociere cu un factor de risc temporar, care nu mai persistă, fără factori de risc adiționali medicul poate opta pentru indicarea ciorapului elastic care face compresie gradată pe parcursul sarcinii și în lăuzie. (1, 2, 3, 4, 5)	C
Opțiune	La pacientele cu episod tromboembolic anterior în asociere cu un factor de risc temporar, care nu mai persistă, fără factori de risc adiționali medicul poate opta pentru indicarea administrării de heparine cu greutate molecular mică, în doza profilactică (vezi anexa 3), 6 săptămâni postpartum. (1, 2, 3, 4, 5, 6)	C
> Opțiune	Dacă episodul tromboembolic anterior este în legătură cu sarcina, sau cu utilizarea COC, sau cu factori de risc adiționali (obezitate) medicul poate opta pentru indicarea administrării de heparine cu greutate molecular mică, în doza profilactică, începând cât mai devreme în sarcină. (2, 3, 4, 5)	C
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice la lăuzele cu episod	C

| tromboembolic anterior în legătură cu sarcina şi cu
| utilizarea COC, sau cu factori de risc adiţionali
| (obezitate):
| - anticoagulante orale
| sau
| - heparine cu greutate molecular mică
| în doza profilactică (vezi anexa 3), 6 săptămâni
| postpartum. (2, 3, 4, 5, 6)

6.1.2 Paciente cu istoric personal de boală tromboembolică cu trombofilie cunoscută

Recomandare | Se recomandă medicului să indice la pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică, cu trombofilie cunoscută, heparine cu greutate molecular mică, cel puţin în doze profilactice (vezi anexa 3), pe toată durata sarcinii şi cel puţin 6 săptămâni postpartum. (2, 7, 13, 17) — B

> Recomandare | La pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică, cu trombofilie cunoscută, tratate pe termen lung cu anticoagulante orale (paciente cu risc foarte mare, cu episoade repetate de tromboembolism), se recomandă medicului să indice trecerea la tratamentul cu heparine cu greutate molecular mică, în dozele terapeutice (vezi anexa 3), imediat ce este confirmată sarcina. (2, 7, 13, 17) — B

> Opţiune | La pacientele cu sindrom antifosfolipidic simptomatic în afara sarcinii, medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu heparine cu greutate molecular mică, în dozele terapeutice (vezi anexa 3), imediat ce este confirmată sarcina. (6, 9, 12) — C

Argumentare | Acestea sunt paciente cu risc foarte mare, de obicei în tratament pe termen lung cu anticoagulante orale. (6, 9, 12) — IV

> Recomandare | Se recomandă medicului să indice tratament cu heparine cu greutate molecular mică, în dozele terapeutice (vezi anexa 3), imediat ce este confirmată sarcina la pacientele cu trombofilii congenitale prin:
| - deficit de antitrombină (paciente cu risc foarte mare)
| - trombofilii combinate, homozigote sau dublu heterozigote pentru factorul V Leiden asociate cu mutaţia 20210A a genei protrombinei (2, 11) — C

> Opţiune | Medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu heparine cu greutate molecular mică (vezi anexa 3), în dozele profilactice de la începutul sarcinii, la pacientele cu:
| - deficit de proteină C
| - factorul V Leiden
| - mutaţia 20210A a genei protrombinei
| - deficit de proteină S (risc moderat). (2, 11) — C

6.1.3 Paciente cu trombofilie fără episod tromboembolic în antecedente

6.1.3.1 Paciente cu trombofilii congenitale

Opţiune | La pacientele cu trombofilii congenitale fără episod tromboembolic în antecedente, medicul poate opta pentru:
| - supraveghere
| - tromboprofilaxia antenatală prin:
| - ciorap elastic care face compresie gradată
| - heparine cu greutate molecular mică
| (vezi anexa 3) (2, 7, 10) — C

Recomandare | Se recomandă medicului să indice la pacientele cu trombofilii congenitale fără episod tromboembolic în antecedente heparine cu greutate molecular mică, în doza profilactică (vezi anexa 3), 6 săptămâni postpartum. (2, 7, 10) — C

6.1.3.2 Paciente cu sindrom antifosfolipidic şi avorturi recurente

Standard | La pacientele cu sindrom antifosfolipidic şi avorturi recurente din momentul în care este diagnosticată sarcina medicul trebuie să indice administrarea de:
| - heparinum nefracţionată - minidoze sau heparine cu greutate molecular mică, în doza profilactică (vezi anexa 3)
| şi
| - acidum acetilsalicilicum - minidoze. (2, 12) — A

Recomandare | La pacientele cu sindrom antifosfolipidic şi avorturi recurente se recomandă medicului să indice heparine cu greutate molecular mică, în doza profilactică (vezi anexa 3), 2 - 5 zile postpartum. (2, 12) — C

> Recomandare	La pacientele cu sindrom antifosfolipidic şi episod tromboembolic în antecedente se recomandă medicului să continue tromboprofilaxia 6 săptămâni postpartum. (2, 12)	C
	6.1.3.3 Paciente cu sindrom antifosfolipidic fără avorturi recurente	
Opţiune	La pacientele cu sindrom antifosfolipidic fără avorturi recurente medicul poate opta pentru: - supraveghere - indicarea administrării tratamentului cu heparinum nefracţionată în doze foarte mici (minidoze) (vezi anexa 3) - indicarea administrării tratamentului cu heparine cu greutate molecular mică în doze profilactice (vezi anexa 3) - indicarea administrării tratamentului cu acid acetilsalicilicum, în doze mici. (6, 12)	C
	6.1.4 Paciente cu proteze valvulare	
Opţiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu heparine cu greutate molecular mică în doză terapeutică, de 2 ori pe zi. (6) (vezi anexa 3)	C
Argumentare	HGMM pot fi recomandate deoarece menţin un nivel stabil anticoagulant, dar siguranţa şi eficacitatea nu au fost demonstrate. (6)	IV
Opţiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu heparinum nefracţionată în doză terapeutică. (6) (vezi anexa 3)	C
Argumentare	Dacă se foloseşte heparinum nefracţionată i.v., continuu, riscul fetal este mai mic, deoarece nu trece bariera placentară. Există riscuri relativ mari, chiar la folosirea dozelor ajustate s.c., de trombozare a protezelor valvulare mecanice, infecţie, de trombocitopenie heparin-indusă şi de osteoporoză. (6)	IV
Opţiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu: - heparinum nefracţionată/heparine cu greutate molecular mică (vezi anexa 3) între săptămânile 6 - 12 apoi din săptămâna 13 - tratament cu anticoagulante orale (vezi anexa 3) până în săptămâna 36 de amenoree, (sau cu 2 - 3 săptămâni înaintea naşterii planificate) şi continuând cu - heparinum nefracţionată/heparine cu greutate molecular mică (6)	C
> Opţiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta în trimestrul II şi III pentru asociere cu acidum acetilsalicilicum - minidoze. (6)	C
	6.1.5 În postpartum	
Recomandare	În postpartum, la pacientele cu factori de risc majori pentru trombembolism (episod tromboembolic în antecedente sau trombofilii), se recomandă medicului să indice heparine cu greutate molecular mică, o doză terapeutică (vezi anexa 3), la 3 - 4 ore postpartum, apoi se continuă cu doze profilactice 6 săptămâni postpartum (vezi anexa 3). (1, 2)	B
Opţiune	În postpartum, la lăuzele cu factori de risc, alţii decât cei majori menţionaţi, sau care nu se mobilizează, medicul poate indica administrarea de heparine cu greutate molecular mică, în doza profilactică (vezi anexa 3), cu începere la 3 - 4 ore postpartum, continuată 2 - 5 zile. (1, 2)	B
> Opţiune	La lăuzele după operaţii cezariene, medicul poate indica administrarea de heparine cu greutate molecular mică, în doza profilactică (vezi anexa 3), cu începere la 3 ore după operaţie. (1, 2, 8)	C
> Opţiune	La lăuzele care primesc analgezie pe cateter peridural medicul poate indica administrarea de heparine cu greutate molecular mică, în doza profilactică (vezi anexa 3), cu începere la 4 ore după îndepărtarea cateterului peridural. (1, 2, 8)	C
Standard	Alăptarea trebuie încurajată de medicul neonatolog, sub tratament anticoagulant. (2)	C
	6.2 Conduita în cazul tromboembolismului venos	
Standard	Medicul trebuie să iniţieze tratamentul anticoagulant, al tromboembolismului venos, în timpul sarcinii din momentul diagnosticării, şi să îl	C

	continue cel puţin 6 săptămâni postpartum. (6, 8)	
Recomandare	Se recomandă medicului ca tratamentul bolii tromboembolice la gravide şi lăuze, să fie efectuat, în secţiile de obstetrică-ginecologie, cu excepţia cazurilor în care consultul intedisciplinar (cardiolog, ATI) decide transferul.	E
Standard	Dacă examenul ecografic Duplex Doppler confirmă diagnosticul de tromboză venoasă profundă, medicul trebuie să iniţieze tratamentul anticoagulant. (8)	C
> Opţiune	Dacă nu se confirmă diagnosticul ecografic dar persistă suspiciunea clinică, medicul poate iniţia anticoagularea şi poate indica repetarea examenul ecografic la interval de o săptămână. (8)	C
>> Opţiune	Dacă nici la acest interval nu se confirmă diagnosticul medicul poate întrerupe tratamentul anticoagulant. (8)	C
Opţiune	La gravide şi lăuze, medicii pot opta pentru indicarea administrării de: - heparine cu greutate moleculară mică, în doză terapeutică ajustată (vezi anexa 3), pe toată durata restantă a sarcinii şi cel puţin 6 săptămâni postpartum sau - heparinum nefracţionată iv cel puţin 5 zile (bolus iniţial urmat de perfuzie dozată astfel încât aPTT să ajungă cât mai repede şi să se menţină între 50 - 70 sec.), apoi heparinum nefracţionată sc pe toată durata sarcinii şi cel puţin 6 săptămâni postpartum sau - heparinum nefracţionată iv cel puţin 5 zile (bolus iniţial urmat de perfuzie dozată astfel încât aPTT să ajungă cât mai repede şi să se menţină între 50 - 70 sec.), apoi heparine cu greutate moleculară mică, în doză terapeutică ajustată, pe toată durata sarcinii şi cel puţin 6 săptămâni postpartum. (6)	C
	6.3 Conduita în travaliu la parturientele sub tratament anticoagulant	
Standard	Medicul curant trebuie să întrerupă anticoagularea la debutul travaliului. (8)	C
> Standard	În cazul travaliilor induse, medicul curant trebuie să întrerupă anticoagularea în doze terapeutice cu 24 de ore înainte de travaliu. (8)	C
Recomandare	Atunci când situaţia obstetrică o permite, se recomandă medicului să indice naşterea pe cale vaginală. (6)	C
Argumentare	Operaţia cezariană este un factor de risc pentru boala tromboembolică. (6)	IV
Recomandare	În cazul în care sunt indicate manevre pentru blocada neuraxială (epidurală sau spinală) se recomandă medicului să indice efectuarea acestora: - la peste 12 ore de la întreruperea dozelor profilactice de anticoagulante - la peste 24 de ore de la întreruperea dozelor terapeutice de anticoagulante. (2, 8)	C
> Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice administrarea de anticoagulante, la peste 4 ore de la îndepărtarea cateterului peridural. (2, 8)	C

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Tratamentul anticoagulant trebuie condus de medicul hematolog, ştiind că: - la gravidele şi lăuzele care primesc warfarinum, INR trebuie să fie de 2.0 - 3.0 - la gravidele şi lăuzele care primesc heparinum nefracţionată aPTT trebuie să fie între 1.5 - 2.5 faţă de valoarea de referinţă a laboratorului (pentru un aPTT de bază de 27 - 35 sec. se consideră că tratamentul este eficace dacă aPTT este cuprins între 50 - 70 sec. - la gravidele şi lăuzele care primesc heparine cu greutate moleculară mică dozele trebuie ajustate pentru a o obţine la 6 ore postadministrare un nivel al antifactorului-Xa cuprins între 0.3 - 0.7 UI/ml.	E
	7.1 Monitorizarea maternă	
	7.1.1 Paciente cu risc de boală tromboembolică	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice HLG săptămânal în primele trei săptămâni de administrare a heparinei şi	C

	apoi lunar având în vedere potenţialul heparinum-ului de a induce trombocitopenie. (1, 2)	
Recomandare	Se recomandă medicului să consilieze pacientele pentru a recunoaşte semnele şi simptomele bolii tromboembolice. (1, 2)	C
	7.1.2 Paciente cu boală tromboembolică în sarcină şi lăuzie	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice evaluarea hematologică a pacientei pentru a determina preexistenţa unei trombofilii. (1, 2)	C
Recomandare	Se recomandă medicului să consilieze pacientele în vederea utilizării tratamentului profilactic anticoagulant în sarcinile viitoare. (1, 2)	C
	7.2 Monitorizarea fetală	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice monitorizarea seriată ecografică (la 4 - 6 săptămâni interval începând cu săptămâna 18 - 20 de amenoree) pentru a evalua creşterea fetală. (1)	C
> Opţiune	Medicul poate opta pentru indicarea ecografiei standard şi Doppler fetale şi uterine ca adjuvant al monitorizării fetale în caz de retard de creştere intrauterină. (1)	C
Argumentare	Trombofiliile care reprezintă un factor de risc major pentru tromboembolismul venos sunt asociate cu un risc crescut de apariţie a retardului de creştere intrauterină. (1)	IV

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul bolii tromboembolice în sarcină să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicii din reţeaua de asistenţă primară să efectueze demersurile diagnostice pentru identificarea riscurilor de boala tromboembolică.	E
Argumentare	Pentru dirijarea tempestivă către serviciile de OG.	
Standard	Diagnosticul de boală tromboembolică trebuie să fie confirmat de cardiolog sau de medicii de terapie intensivă.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicii cardiologii sau medicii de ATI să participe la stabilirea şi urmărirea tratamentului anticoagulant.	E
Recomandare	Se recomandă ca tratamentul gravidelor sau lăuzelor cu tromboembolism pulmonar să fie efectuat în secţia de terapie intensivă sau în unitatea de terapie intensivă cardio-vasculară.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

Screening. Grupe de risc

1. James AH et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:1311
2. Heit JA et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005; 143:697
3. Stein PD et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21-year trends. Am J Med 2004; 117:121
4. Drife J, Lewis G (eds.). Why mothers die 1997 - 1999. Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. UK RCOG Press, London, 2001
5. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynecology. Baillieres Clin Obstet Gynecol 1997; 11:403-430
6. Friederich, PW, Sanson, B-J, Simioni, P, et al. Frequency of pregnancy related venous thromboembolism: in anticoagulant factor deficient women: Implications for prophylaxis. Ann Intern Med 1996; 125:955
7. McColl, MD, Ramsay, JE, Tait, RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 1997; 78:1183
8. Grandone, E, Margaglione, M, Colaizzo, D, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20120A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1324
9. Nicolaides AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2006; 25:101-61

10. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologysts). Thromboprophylaxis during pregnancy, labor and after vaginal delivery. RCOG Guideline No. 37, January 2004
11. Bates SM, Greer IA et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 2004; 126:627S

Diagnosticul bolii tromboembolice

1. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologysts). Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. RCOG Guideline No. 28, July 2006
2. Nicolaides AN. Thrombophilia and venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2005; 24:1-26
3. Dizon-Townson D, Sibai B et al. The relationship of factor V Leiden mutation and pregnancy outcome for mother and fetus. Obstet Gynecol 2005; 106:517
4. Gibson CS et al. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol 2006; 194:947
5. Robertson L et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006; 132:171
6. Lockwood, CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:754

Conduită

1. Gates S et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev 2002; :CD001689
2. Nicolaides AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol 2006; 25:101-61
3. Hirsh J, Guyatt G et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Evidence-Based Guidelines. Chest 2004; 126:172S-173
4. Schunemann H, Munger H et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Methodology for guideline development for the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:174S-178
5. Guyatt G, Schunemann H et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126:179S-187
6. Bates SM, Greer IA et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 2004; 126:627S
7. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologysts). Thromboprophylaxis during pregnancy, labor and after vaginal delivery. RCOG Guideline No. 37, January 2004
8. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologysts). Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. RCOG Guideline No. 28, July 2006
9. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guideline. SIGN Publication No. 62, October 2002
10. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologysts). Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin 19, 2000
11. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologysts). Anticoagulation with low-molecular weight heparin during pregnancy. ACOG Committee Opinion 211, 1998
12. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologysts). Antiphospholipid syndrome. ACOG educational bulletin 244, 1998
13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005; 106:401
14. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; 107:19
15. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. Semin Vasc Med 2001; 1:7-26
16. Goldhaber SZ, Grodstein F et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 1997; 277:642-5
17. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynecology. Baillieres Clin Obstet Gynecol 1997; 11:403-430

Urmărire şi monitorizare

1. Bates, SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. Blood 2002; 100:3470
2. Thromboembolism in pregnancy, ACOG practice bulletin # 19. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, 2000

ANEXE

4.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
4.2. Medicamente folosite în boala tromboembolică

4.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

4.2. Posologia folosită în terapia anticoagulantă

Dozele de heparinum nefracţionată

Doze foarte mici (minidoze)	- 5000 UI sc la 12 ore sau la 8 ore
Doze terapeutice	- perfuzie intravenoasă continuă 12 500 UI astfel încât aPTT să fie între 50 - 70 sec. sau nivelul antifactorului - Xa să fie 0.1 - 0.3 UI/ml - sc la 12 ore, doze ajustate astfel încât aPTT să fie între 50 - 70 sec. sau nivelul antifactorului - Xa să fie 0.1 - 0.3 UI/ml
Doze ajustate	- sc la 12 ore, doze ajustate astfel încât media intervalului aPTT să fie în limitele terapeutice

Dozele de heparine cu greutate moleculară mică

Doze profilactice	- Dalteparinum 5000 UI sc la 24 ore sau - Enoxaparinum 40 mg sc la 24 ore
Doze terapeutice	- Dalteparinum 5000 UI sc la 12 ore sau - Enoxaparinum 40 mg sc la 12 ore

Doze ajustate	- Dalteparinum 200 U/kg la 24 ore sau - Tinzaparinum 75 U/kg la 24 ore sau - Dalteparinum 100 U/kg la 12 ore sau - Enoxaparinum 1 mg/kg la 12 ore * în sarcină timpul de înjumătăţire al heparinelor cu greutate moleculară mică este mai scurt astfel încât sunt preferate dozele administrate de 2 ori pe zi, cel puţin în faza iniţială a tratamentului

Dozele de anticoagulante orale

Warfarinum se administrează timp de 4 - 6 săptămâni până la un nivel al INR-ului între 2.0 - 3.0, cu suprapunerea iniţială de heparinum nefracţionată sau heparine cu greutate moleculară mică până nivelul INR-ului >/= 2.0. Acidum acetilsalicilicum - minidoze: 75 - 162 mg.

ANEXA 5

Terapia menopauzei

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare și diagnostic
5.1 Evaluarea și diagnosticul stării de sănătate a femeilor la menopauză
6 Conduită
6.1 Indicaţiile terapiei hormonale la menopauză
6.2 Contraindicaţiile terapiei hormonale la menopauză
6.3 Consilierea pacientelor cu privire la beneficiile/riscurile terapiei la menopauză pe termen scurt, mediu și lung
6.4 Consilierea pacientelor în raport cu riscurile potenţiale ale TH
6.4.1 Patologia veziculei biliare la menopauză și TH
6.4.2 Patologia cardiovasculară la menopauză
6.4.3 Boala Alzheimer și TH
6.4.4 Riscurile de cancer și terapia hormonală la menopauză
6.5 Alegerea terapiei la menopauză
6.6 Regimuri de terapie hormonală la menopauză
6.6.1 Alegerea între terapia cu estroprogestative sau numai cu estrogeni
6.6.2 Alegerea între terapia hormonală pe termen scurt sau termen lung
6.6.3 Alegerea între terapia secvenţială sau continuu - combinată în cadrul terapiei estro-progesteronice
6.7 Conduita în cazul efectelor adverse
6.7.1 Efecte adverse ale terapiei hormonale
6.8 Alternative la terapia hormonală la menopauză
6.9 Managementul sângerării anormale/amenoreei sub TH
6.10 Recomandări terapeutice la menopauză
6.10.1 Simptomele neurovegatative
6.10.2 Tulburările genito-urinare
6.10.3 Osteoporoza de menopauză
6.10.4 Calitatea vieţii la femeile în menopauză sub terapia hormonală
6.10.5 Mortalitatea femeilor la menopauză și terapia hormonală
7 Urmărire și monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
5.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
5.2 TH la menopauză

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În

fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Decebal Hudiţă

Scriitor
- Conferenţiar Dr. Manuela Russu

Membri
- Conferenţiar Dr. Gh. Bacalbaşa
- Şef lucrări Dr. Ruxandra Stănculescu
- Asistent Dr. Iuliana Ceauşu
- Asistent Dr. Şerban Nastasia
- Preparator Dr. Alina Ursuleanu

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori Externi

- Profesor Dr. Gabriel Bănceanu
- Profesor Dr. Nicolae Crişan
- Profesor Dr. Florentina Zenovia Pricop

Abrevieri

BA	boala Alzheimer
COC	contraceptive orale combinate
DXA	dual energy x-ray absorptiometry (absorbţiometrie cu raze X cu energie dublă)
EEC	estrogeni equini conjugaţi
EKG	electrocardiograma
EPAT	estrogen in the prevention of atherosclerosis
FSH	hormon foliculo-stimulant
HDL colesterol	high density lipoprotein colesterol
HERS	the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HRT	hormone replacement therapy (terapie hormonală de substituţie)
HTA	hipertensiune arterială
IMC	index de masă corporală
IC	interval de confidenţă

LDL-colesterol	low density lipoprotein colesterol
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation randomized trial
MPA	medroxyprogesteronum acetat
MWS	Million Women Study
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHS	Nurses' Health Study
PAI	inhibitorul activatorului plasminogenului
PEPI	the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions
PERF	Preventive Effects on bone mass and osteoporotic fractures
PROSPER	Pravastatinum in elderly individuals at risk of vascular disease
RCT	randomized controlled trial (trial controlat randomizat)
RO	ratia odds
RR	risc relativ
RUTH	Raloxifeneum Use for the Heart
SERM	Selective estrogen-receptor modulators (modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici)
STEAR	Selective Tissue Estrogenic Activiy Regulator (regulatorul selectiv al activităţii tisulare estrogenice)
TH	terapie hormonală
THS	terapie hormonală de substituţie
VCAM - 1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (molecula de adeziune a celulei vasculare -1)
WELL-HART	Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group
WEST	Women's Estrogen for Stroke trial
WHI	Women Health Initiative
vs	versus
25(OH)D	25-hydroxy- vitamin D

1 INTRODUCERE

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema "Terapiei menopauzei" este conceput la nivel naţional. Acest ghid precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei în cazul femeii la menopauză, ce trebuiesc respectate de toţi practicienii indiferent de nivelul unităţii sanitare unde activează.

Menopauza sau climacteriul este perioada din viaţa fiecărei femei marcată de dispariţia permanentă a menstruaţiei din cauza reducerii secreţiei hormonale ovariene, ce apare natural sau indusă prin chirurgie, chimioterapie, iradiere. Menopauza naturală se recunoaşte după o perioadă de 12 luni de amenoree, care nu este asociată cu o altă patologie. Vârsta medie a menopauzei este de 51 ani, cu variaţii individuale între 35 şi 55 ani.

Tranziţia la menopauză poate acoperi câţiva ani din viaţa fiecărei femei, începând cu variaţiile de lungime ale ciclului menstrual, ca răspuns al ovarului ce-şi epuizează rezerva foliculară la nivelele crescute de hormon foliculo-stimulant (FSH).

Vârsta medie a debutului perioadei de tranziţie la menopauză este de 47,5 ani şi durează de obicei 4 - 5 ani. (2, 10)

Menopauza se întinde până la 65 ani, după care urmează perioada de senescenţă.

Manifestările menopauzei sunt consecinţa îmbătrânirii şi disfuncţiei ovarului, care se instalează treptat şi care în raport cu particularităţile persoanei determină intensitatea simptomatologiei şi afectările organice. La femeile de vârstele menţionate mai sus instalarea menopauzei se caracterizează prin apariţia unei simptomatologii specifice:

- simptome vasomotorii (valuri de căldură, transpiraţii nocturne) - la 50% din femei
- uscăciune vaginală - la o treime din cazuri
- tulburări ale somnului (favorizate în special de simptomele vasomotorii) la 40 - 50% din cazuri
- iritabilitate şi
- altele inconstante şi cu frecvenţă variabilă (tulburări menstruale, urinare, ale sexualităţii, ale calităţii vieţii)

Deficienţa estrogenică are impact diferit asupra economiei organismului: manifestările patologice au grade diferite de la caz la caz şi depind de intervalul de la instalarea menopauzei.

Printre primele modificări instalate sunt cele de atrofie a epiteliului vaginal şi vezical, elemente ce conduc la infecţii vaginale şi urinare frecvente, tulburări de micţiune şi de continenţă, cum ar fi micţiuni frecvente şi imperioase, dispareunie.

Menopauza mai determină şi alte modificări somatice care nu sunt imediat simptomatice, dar care au impact asupra sănătăţii pe termen lung:

- boala vasculară coronariană şi cerebrală
- osteoporoza, aşa numita "epidemie silenţioasă", precum şi
- deteriorarea funcţiilor nervoase superioare: anxietate, depresie, tulburări ale memoriei, tulburări de concentrare
- prin creşterea ratei cancerelor în sfera genitală, şi în afara ei. (3) Boala cardiovasculară este prima cauză de mortalitate şi morbiditate în multe din ţările lumii, printre care şi România. (1) Debutul bolii coronariene apare de obicei cu 10 - 20 ani mai târziu la femei decât la bărbaţi, iar creşterea riscului la femei este legată de debutul menopauzei. (7, 11) Deşi în mod eronat în trecut a fost considerată "boala bărbaţilor", boala coronariană este principalul ucigaş al femeilor la menopauză în întreaga lume. Scăderea producţiei estrogenice - în menopauza naturală sau indusă - a fost considerată de mulţi cercetători drept cauza primară a creşterii riscului cardiac şi este apreciată a se asocia cu multiple efecte negative asupra vaselor, profilului lipidic, metabolismului carbohidraţilor, sistemelor fibrinolitic şi al coagulării. (7) Aceste date sunt substratul fiziopatologic al protocoalelor actuale (2006) ce susţin importanţa terapiei hormonale estrogenice precoce, înaintea apariţiei şi consolidării leziunilor aterosclerotice sau degenerative, în aşa numita perioadă "fereastra de oportunitate". (8)

La menopauză, pierderea de os este mai mare decât osteoformarea datorită scăderii estrogenilor, ceea ce determină ca frecvenţa secvenţelor osteoresorbţie - osteoformare să fie crescută şi în dauna cantităţii de os nou, scade densitatea osoasă cu aproximativ 2% în fiecare an din primii 5 ani postmenopauză, apoi cu 1% pe an până la sfârşitul vieţii şi apar osteopenia, apoi osteoporoza, cu schimbarea arhitecturii osoase, cu creşterea riscului fracturar. Pe această bază, până la 70% din femeile peste

80 ani suferă de osteoporoză. Peste vârsta de 50 ani o femeie din 3 are o fractură de os osteoporotic de-a lungul vieţii şi o femeie din 3 cu fractură de şold moare la 6 luni după accident prin complicaţiile ei.

Paralel cu aceste modificări anatomice şi funcţionale, se descriu la menopauză o serie de modificări metabolice, care constituie componentele unui presupus sindrom metabolic menopauzal, în care se menţionează modificări lipoproteice, glucidice şi de coagulare:

- creşterea concentraţiei serice a trigliceridelor şi scăderea eliminării lor
- creşterea concentraţiei serice a LDL-colesterolului cu creşterea particulelor mici dense de LDL-colesterol, scăderea concentraţiei serice a HDL_2-colesterolului
- creşterea concentraţiei insulinei cu scăderea eliminării ei şi a secreţiei pancreatice de insulină, situaţii ce generează insulino-resistenţa (situaţie progresiv agravată prin scăderea nivelelor estrogenilor paralel cu avansarea în vârstă şi cu creşterea ponderală)
- creşterea acidului uric
- creşterea fibrinogenului, factorului VII şi VIIc, scăderea activităţii antitrombinei III (9), creşterea inhibitorului activatorului plasminogenului - 1 (PAI-1), modificări care se asociază cu creşterea adipozităţii centrale, situaţie asemănătoare celei masculine

Aceste modificări se constituie într-o situaţie cât se poate de favorabilă dezvoltării aterosclerozei, hipertensiunii arteriale, diabetului zaharat tip 2 (12) şi sunt asemănătoare sindromului X, descris ca o asociere de 3 boli majore (diabet zaharat non-insulinodependent, hipertensiune esenţială, boală arterială coronariană, unite prin insulinorezistenţă). (4, 5)

Probabilitatea ca o femeie din 100 femei să dezvolte diferite boli cronice de-a lungul vieţii s-a estimat în Statele Unite (6) a fi:

- 46% pentru boala coronariană
- 20% pentru accidente vasculare
- 15% pentru fracturi de şold
- 13,3% pentru cancer de sân
- 2,6% pentru cancer endometrial
- 1,7% pentru cancer ovarian
- 6% pentru cancer colorectal, cu peste 90% după 50 ani (2)

În America de Nord, un procent de 7 - 8% din femeile de 75 până la 84 de ani suferă de demenţă, femeile la postmenopauză având un risc pentru boala Alzheimer de 1,4 - 3 ori mai mare decât bărbaţii. (3)

Acest ghid ia în considerare următoarele situaţii patologice:

- Sindromul vasomotor
- Tulburările urogenitale
- Prevenirea osteoporozei şi a fracturilor osteoporotice
- Riscul patologiei coronariene, vasculare cerebrale
- Riscul tromboembolic
- Riscul patologiei veziculei biliare
- Riscul cancerului mamar, de endometru, ovar, colorectal
- Calitatea vieţii
- Mortalitatea femeilor la menopauză

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi ştiinţifice, tărie a afirmaţiilor, grade de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Prezentul Ghid Clinic pentru "Terapia menopauzei" se adresează medicilor de specialitatea obstetrică-ginecologie, şi medicilor de familie ce tratează aspecte legate de patologia indusă/asociată de menopauză.

Ghidul clinic propus este redactat pentru controlul patologiei specifice menopauzei, cu referiri la riscurile şi beneficiile terapiei recomandate în raport cu patologia cronică asociată/agravată de menopauză.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii tratamentului menopauzei
- îmbunătăţirea stării de sănătate a femeilor la menopauză în România
- scăderea morbidităţii şi mortalităţii la menopauză
- reducerea variaţiilor tratamentului menopauzei din practica medicală
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice legate de tratamentul menopauzei
- aplicarea evidenţelor tratamentului menopauzei în practica medicală; diseminarea noutăţilor ştiinţifice legate de tratamentul menopauzei
- integrarea unor servicii sau proceduri furnizate în cadrul tratamentului menopauzei
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul tratamentului menopauzei
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni vis a vis de tratamentul menopauzei
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al acuzaţiilor de malpraxis legate de tratamentul menopauzei
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale legate de tratamentul menopauzei
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii legate de tratamentul menopauzei; armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate legate de tratamentul menopauzei

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia în perioada 2 - 4 februarie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru "Terapia menopauzei" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie, aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                    5.1 Evaluarea și diagnosticul stării de sănătate a femeilor la
                        menopauză

Recomandare       | Se recomandă medicului, abordarea interdisciplinară a   E
                  | patologiei induse și/sau asociată de menopauză.
```

Standard	Medicul trebuie să stabilească diagnosticul menopauzei, a tulburărilor ei pe baza următoarelor criterii clinice: - debutul menopauzei: 35 - 55 ani - amenoree de minim un an - existenţa sindromului climacteric: valuri de căldură, transpiraţii, insomnie, iritabilitate - manifestări de atrofie urogenitală - suferinţe osteoarticulare - tulburări ale dispoziţiei, memoriei şi cogniţiei - scăderea libidoului, apariţia dispareuniei - anamneza - examenul clinic general - talie, greutate, tensiune arterială	E
Argumentare	Acest context clinic nu impune dozări hormonale pentru dovedirea scăderii estrogenilor şi creşterea FSH-ului.	
Standard	În cazul iniţierii unui TH, medicul trebuie să stabilească starea de sănătate şi tulburările induse de menopauză, indicând: - glicemia - trigliceride - HDL şi LDL colesterol - funcţia hepatică - explorarea coagulării - citologia cervico-vaginală - mamografia ambii sâni şi axile - EKG	A
Argumentare	Terapia hormonală la menopauză interferă cu patologia cardiovasculară, cu coagularea, cu funcţia hepatică şi creşte riscul neoplaziilor estrogeno-dependente. (63)	Ib
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice dozările estrogenilor şi FSH-ului în cazuri particulare: - la femei sub vârsta recunoscută ca vârsta de menopauză - după intervenţii în sfera genitală (histerectomie, ovarectomie) - după terapii oncologice Pentru evaluarea genitală medicul va recomanda ultrasonografie (transvaginal, unde este posibil, pentru mai mare acurateţe).	A
Argumentare	Examenul ecografic pelvin permite aprecierea grosimii endometrului în dublu strat şi a ovarelor. (99, 100)	Ia
Standard	Pentru aprecierea densităţii masei osoase medicul trebuie să recomande la toate cazurile: - măsurarea taliei - greutăţii corporale	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice pentru evaluarea osteopeniei/osteoporozei: - osteodensitometrie (falangiană/calcaneu) - dual energy x-ray absorptiometry (DXA)	E
Argumentare	DXA este de preferat când este posibil pentru: şold, col femural, coloana lombară, cu stabilirea scorurilor de densitate minerală osoasă.	

Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea DXA, în următoarele cazuri:
	- la toate femeile - 65 ani
	- la toate femeile cu istoric medical de pierdere osoasă
	- la femei sănătoase < 65 ani, care au unul sau mai mulţi factori de risc:
	  - fracturi anterioare de la debutul menopauzei (altele decât ale craniului, oaselor feţei, gleznei, degetelor mâinilor, halucelui)
	  - femei slabe (greutate < 58 kg) sau IMC < 21 kg/mp
	  - istoric de fracturi de şold la un părinte
	  - fumătoare
	  - consumatoare de alcool
	  - sub terapie cortizonică de peste 3 luni pentru alte boli (17)
		C

6 CONDUITĂ

6.1 Indicaţiile terapiei hormonale la menopauză

Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice terapia hormonală pentru femeile cu: - valuri de căldură moderate şi severe sau alte simptome vasomotorii, femeilor aflate la menopauză cu vârsta până la 50 ani şi femeilor în primii 5 ani după 50 ani, care nu au factori de risc evidenţiaţi pentru leziuni ateromatoase instalate - simptome genito-urinare	A
Argumentare	Studiile observaţionale (Nurses' Health Study) şi RCT (PEPI, HERS I, WHI) ca şi Cohrane Systematic review au arătat eficacitatea TH în controlul simptomelor vasomotorii de menopauză. (30, 33, 36, 52, 66)	Ia

> Opţiune	Medicul poate recomanda TH în scopul prevenirii osteoporozei şi reducerii fracturilor.	A
Argumentare	Deşi TH s-a dovedit eficientă pentru osteoporoză în creşterea densităţii osoase şi reducerii fracturilor (5, 75, 81) TH nu este indicaţie de primă linie datorită riscurilor şi existenţei altor medicamente alternative antiresorbtive eficiente. (8, 9, 60, 78)	Ib
> Opţiune	Medicul poate să indice TH estrogenică/ estroprogesteronică femeilor în primii ani de la instalarea menopauzei pentru prevenirea tulburărilor cogniţiei şi/sau psihologice.	B
Argumentare	Studiile experimentale umane şi pe animale (66) ca şi cele observaţionale (59) au sugerat o reducere a dezvoltării bolii Alzheimer la femei la începutul menopauzei sub TH. Este neclar dacă există o vârstă critică sau o durată de terapie estrogenică pentru prevenţie, putând exista o fereastră de oportunitate (36) în menopauza precoce, în primii 5 ani după 50 de ani, când procesul ce conduce la BA este iniţiat şi când TH poate avea efect preventiv. (6)	IIa
> Opţiune	Pentru tulburările libidoului la femei în postmenopauză medicul poate să recomande: - tibolonum sau - androgenii - pe termen scurt, în raport cu rezultatele terapeutice	A
Argumentare	Tibolonum are efecte estrogenice, progesteronice şi slab androgenice. (78) Terapia cu testosteron se poate recomanda pentru tulburările libidoului la femeile cu menopauză chirurgicală prin ooforectomie bilaterală. (103) Terapia de substituţie testosteronică (pe cale orală, ca testosteron undecanoat, transdermic, injectabil - testosteron fenilpropionat asociat cu estradiol undecilat, pe cale vaginală ca testosteron propionat sau testosteron micronizat), se poate asocia cu efecte adverse clinice - legate de riscul masculinizării, şi metabolice, iar consecinţele pe termen lung nu sunt cunoscute. (104)	Ib
	6.2 Contraindicaţiile terapiei hormonale la menopauză	
Standard	Medicul trebuie să contraindice terapia hormonală la menopauză, chiar dacă au valuri de căldură intolerabile, femeilor cu: - Sângerări vaginale neexplicate - Boli hepatice active - Tromboze active/istoric de tromboze venoase profunde sau pulmonare - Boala cardiovasculară diagnosticată - Lupus eritematos diseminat - Femei cu antecedente de cancer mamar - Femei cu cancer mamar sau de endometru	A
Argumentare	Terapia hormonală la menopauză interferează cu patologia cardiovasculară, hepatică şi creşte riscul neoplaziilor estrogeno-dependente. (49, 50, 63)	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului să contraindice terapia hormonală la menopauză, femeilor cu: - Boli active ale veziculei biliare - Istoric de migrene - Creşterea trigliceridelor serice - Istoric puternic de cancer de sân (mai mult decât un caz la rude grad I) - Istoric de fibroame - Hiperplazie atipică ductală mamară	A
Argumentare	Terapia hormonală la menopauză interferează cu patologia cardiovasculară, hepatică, creşte riscul neoplaziilor mamare. (63)	Ib
	6.3 Consilierea pacientelor cu privire la beneficiile/ riscurile terapiei la menopauză pe termen scurt, mediu şi lung	
Standard	Pacienta căreia i se administrează TH în regim secvenţial, trebuie informată de medic că va sângera pe cale vaginală, în primele zile după terminarea progestativului/progesteronului.	A
Argumentare	TH influenţează endometrul într-un mod asemănător cu hormonii steroizi sexuali din perioada reproductivă activă şi la oprirea TH apare hemoragia de privaţie. (29)	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului să discute la intervale regulate subiectul întreruperii terapiei hormonale.	A
Argumentare	Deşi TH pe termen lung nu este recomandată, unele paciente decid să o continue, în ciuda informaţiilor despre efectele adverse.	Ia
Standard	Medicul trebuie să informeze pacienta asupra beneficiilor TH - altele decât indicaţiile pentru care se administrează femeilor la menopauză.	E

Recomandare	Se recomandă medicului să abordeze interdisciplinar osteoporoza la femeile în perimenopauză, menopauză și postmenopauză.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să nu recomande TH ca terapie de primă linie în prevenția și terapia osteoporozei.	A
Argumentare	TH previne osteopenia și scade riscul fracturar. WHI (2002, 2003) (13, 81) arată scăderea riscului de fractură de șold la 10 per 10.000 femei - ani la cele sub TH combinată (în medie timp de 5 ani) față de riscul estimat de 15 cazuri per 10.000 femei - ani. La femei sănătoase, TH administrată pe 2 - 3 ani poate avea efecte pe termen lung de a reduce riscul fracturar. (5)	Ib
Standard	Înainte ca TH să fie inițiată sau continuată, femeile trebuie informate de către medic asupra faptului că folosirea TH se asociază cu riscuri potențiale.	A
Argumentare	TH se asociază cu risc crescut de tromboembolie pulmonară, accidente vasculare coronariene și cerebrale și cancer mamar. Aceste riscuri cresc cu vârsta femeii și durata folosirii, dar sunt variabile ca rată după preparatele folosite. La femeile - 65 ani crește și riscul bolii Alzheimer.	Ia
Standard	Medicul trebuie să informeze pacienta căreia i se administrează TH în regim continuu - combinat de tipul estrogen + progestativ/progesteron zilnic în doze mici: - că în primul an poate apare sângerarea vaginală la intervale neregulate, impredictibile - că în decurs de 9 - 12 luni endometrul devine atrofic - la aproximativ 75% din cazuri și sângerarea vaginală dispare	A
Argumentare	Dozele mici de estrogen și progestativ induc un aspect atrofic al endometrului, dar până la instalarea acestei situații există un interval de timp de sângerare vaginală la intervale impredictibile. (29, 37)	Ib
Standard	Medicul trebuie să informeze pacientele care încep TH după mulți ani de la instalarea menopauzei că nu vor avea sângerare de privație. (93)	A
Argumentare	Multe femei ce utilizează TH secvențială de mulți ani nu mai au sângerare de privație și acest fapt nu trebuie considerat ca anormal de către medic. (94)	Ib
Standard	Medicul trebuie să solicite pacientei care va primi TH, să semneze un consimțământ informat.	E
	6.4 Consilierea pacientelor în raport cu riscurile potențiale ale TH	
	6.4.1 Patologia veziculei biliare la menopauză și TH	
Standard	Medicul trebuie să le recomande femeilor cu patologie vezicular simptomatică începerea TH numai după colecistectomie.	A
Argumentare	Terapia hormonală la menopauză crește riscul patologiei veziculei biliare și a chirurgiei de căi biliare (studiile Nurses' Health (33), HERS I (36) și II (43), risc ce crește cu cât pacientele sunt mai vârstnice și cu obezitate. (43)	Ib
	6.4.2 Patologia cardiovasculară la menopauză	
	6.4.2.1 Boala coronariană la menopauză și TH	
Opțiune	Medicul poate recomanda TH cu precauție în prevenția bolii coronariene la femei tinere (35 - 45 ani) cu menopauză prematură sau chirurgicală.	B
Argumentare	Există evidențe insuficiente asupra beneficiilor sau riscurilor. (35)	III
Opțiune	Medicul poate indica TH în primii 5 ani de la instalarea menopauzei și pentru reducerea riscului coronarian, la femei fără aterosclerozăă instalată.	A
Argumentare	Deoarece sunt riscuri în raport cu vârsta și patologia asociată, tipul, doza de estrogeni, de progestativ/ progesteron folosite. Rezultatele studiilor RCT (33, 42, 43) sugerează fie nici un beneficiu cardiac fie un risc crescut de evenimente cardiovasculare, în ciuda datelor din studiul observațional - Nurses' Health Study, ce arată că femeile tratate imediat după începutul menopauzei au un risc redus semnificativ de boală coronariană (RR = 0,66; IC 95% de 0,54 - 0,80 când primesc numai estrogeni și de 0,72; IC 95% de 0,56 - 0,92 când folosesc terapie estroprogesteronică, oral). Studiul WHI asupra 16.000 femei sănătoase (vârsta medie 63 ani) arată o creștere precoce, tranzitorie, mică a evenimentelor cardiovasculare sub TH estrogesteronică combinată. Per global nu s-au înregistrat efecte semnificative ale TH. Riscul	

	absolut la 50 - 59 ani a fost de 5, la 60 - 69 ani de 1 şi la 70 - 79 ani de 23 cazuri de infarcte miocardice non-fatale şi decese datorită bolii coronariene per 10.000 femei per an. (63) Studiul WHI numai cu estrogeni (EEC oral) la femei histerectomizate a arătat o reducere nesemnificativă a riscului de patologie coronariană, dar reducerea riscului a fost mai marcată la femei mai tinere (50 - 59 ani) (81, 42). În acest subgrup s-a înregistrat o reducere semnificativă a evenimentelor coronariene şi a procedurilor, şi s-a mai arătat că nu a existat o creştere semnificativă a evenimentelor la femei mai vârstnice. Riscul absolut s-a redus cu 10 cazuri la grupa de vârstă 50 - 59 ani, cu 5 cazuri la 60 - 69 ani şi a crescut cu 4 cazuri la femeile de 70 - 79 ani. (81) Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial, Papworth HRT Atherosclerosis Study (15) a arătat de asemenea că TH nu are beneficii cardiovasculare. Reevaluarea studiului observaţional Nurses' Health Study (33) şi a rezultatelor experimentale (2, 3) a determinat să se afirme că în ecuaţia TH - boala coronariană/cardiovasculară "alegerea momentului de începere a TH înseamnă totul" (58, 35). Autorii (35) s-au concentrat asupra subgrupelor de femei demografic similare celor din studiul WHI şi au înregistrat că femeile mai tinere, la menopauză pot să-şi reducă riscul bolii coronariene: cele care au luat fie estrogeni (risc relativ - RR de 0,66), fie estrogeni + progestativ (RR de 0,72) în primii 4 ani de la începutul menopauzei, au avut un risc cu 30% mai redus de boală coronariană faţă de femeile de aceeaşi vârstă ce nu au luat TH şi că nu există beneficii coronariene la femeile ce încep TH la >/= 10 ani de la începutul menopauzei sau după 60 ani. Studiul RCT (EPAT) (38) la femei la menopauză fără ateroscleroză instalată concluzionează că comparativ cu placebo, 17 beta-estradiolum singur administrat oral a redus progresia grosimii intimă - medie pe carotidă. În RCT dublu - orb WELL-HART (39) după urmărirea anuală angiografică a coronarelor femeilor sub 75 ani, cu afectarea cel puţin a unei coronare, sub 17 beta-estradiolum micronizat administrat singur oral sau sub 17 beta-estradiolum oral + MPA şi placebo timp de 3 ani se femeile la menopauză cu aterosclerozo instalată nu beneficiază nici un regim de TH, chiar dacă se ameliorează profilul lipidic (scade LDL-c < 130 mg/dl), aşa cum s-a dovedit cu EEC sau cu EEC + MPA. Rezultatele divergente ale celor 2 studii se pot interpreta prin momentul administrării TH în raport cu stadiile aterosclerozei: în EPAT (38) s-a apreciat grosimea peretelui carotidei - o măsură precoce, subclinică a aterosclerozei asimptomatice, iar în WELL-HART (39) angiografia coronariană a evaluat stadii tardive de aterosclerozo simptomatică. O analiză statistică (65) a 23 trialuri cu peste 39.000 femei a arătat că dacă femeile au început la 50 ani pentru sindromul climacteric TH (estrogen cu sau fără progestativ) scad decesele cu 32% faţă de cele cu placebo sau netratate; în cazul femeilor peste 60 ani în primul an de TH creşte riscul atacurilor cardiace, dar după 2 ani la femeile tratate riscul atacurilor cardiace începe să scadă.	
Recomandare	Se recomandă medicului sa indice cu predilecţie calea de administrare transdermică a TH, în scopul reducerii riscului aterogenic.	A
Argumentare	TH orală creşte nivelul trigliceridelor şi a proteinei C- reactive (49, 19) elemente de risc aterogenic. TH transdermică are efecte reduse în dezvoltarea ateromatozei. (56, 57, 48, 49, 54, 74, 21)	Ib
	6.4.2.2 Accidentele vasculare cerebrale (stroke) la menopauză	
Standard	Medicul trebuie să nu recomande TH pentru prevenţia accidentelor vasculare cerebrale, cu cât au trecut mai mulţi ani peste vârsta de 50 ani.	A
Argumentare	TH creşte riscul de accident vascular cu cât vârsta pacientelor este mai avansată. La femei de 50 - 79 ani s-a relevat un risc absolut de 34 cazuri noi la 10.000 femei pe an sub TH (în medie 5 ani) comparativ cu 16 cazuri/10.000 femei - ani la netratate. (63) Datele WHI (63) asupra TH combinată estroprogestativă infirmă studii observaţionale suedeze că TH scade riscul de stroke şi confirmă datele altor studii observaţionale (33) sau RCT americane (80) de creştere a ratei de accidente vasculare cerebrale la femei sănătoase (creştere de 4,7%). La femei de 50 - 59 ani s-au înregistrat 4 cazuri noi, la 60 - 69 ani 9 cazuri, iar la 70 - 79 ani 13 cazuri la 10.000 femei - ani. Riscul absolut al estrogenilor singuri (WHI, 2004)	

	(81) arată creşterea riscului de stroke cu cât vârsta este mai avansată: la 50 - 59 ani nici un caz, la 60 - 69 ani 19 cazuri şi la 70 - 79 ani 14 cazuri per 10.000 femei - ani. Terapia cu estrogeni singuri la femei histerectomizate creşte rata de accidente vasculare cerebrale non-fatale. (69)	
Standard	Medicul trebuie să nu recomande terapia cu estrogeni singuri pentru a reduce riscul recurenţei accidentelor vasculare cerebrale.	A
Argumentare	Un RCT placebo - control, Women's Estrogen for Stroke trial (WEST) (82) a relevat că estrogenii nu reduc mortalitatea şi recurenţa accidentelor vasculare ischemice la femei în postmenopauză care au avut un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitor, ci din contră, creşte riscul de accident vascular fatal sau de mai multe tulburări în primele 90 zile după accident, decât sub placebo.	Ib
	6.4.2.3 Riscul tromboembolic la menopauză	
Standard	Medicul trebuie să nu recomande TH femeilor cu istoric de tromboembolism.	A
Argumentare	TH s-a dovedit a dubla riscul de tromboembolism variabil cu tipul de estrogeni, durata folosirii, calea de administrare. Riscul absolut de tromboembolism venos şi pulmonar este mai mare la femei cu boală coronariană şi creşte cu folosirea TH combinate - 23 cazuri per 10.000 femei - ani la netratate faţă de 62 per 10.000 femei - ani la cele tratate (WHI, 2002). (81) Riscul este mai crescut în primii 2 ani de folosire. (81)	Ia
	Tromboembolismul venos profund şi pulmonar creşte aproximativ de 2 ori la femei tratate cu estrogeni ecvini conjugaţi (EEC) şi MPA, comparativ cu placebo (WHI, 2002) (81), cu estrogeni singuri (18), cu estrogeni esterificaţi (70) sau cu estrogeni transdermici. (76) Creşterea tromboembolismului este explicată prin efectele estrogenilor de a creşte coagularea şi prin scăderea fibrinolizei, evidente la terapia orală şi absente cu terapia transdermică atât la femei sănătoase (57) [Ratia Odd de 3,5 (IC 95% de 1,8 - 6,8) de tromboembolism pentru terapia orală şi transdermică faţă de netratate, iar riscul estimat al terapiei orale vs. transdermice a fost de 4,0 (IC 95% de 1,9 - 8,3] cât şi la cele cu mutaţii trombotice. (76)	Ib
Standard	Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză să oprească TH perioperator în cazul fracturilor membrelor inferioare sau pentru alte motive chirurgicale.	A
Argumentare	Pentru a preveni tromboembolismul pulmonar. Există dovezi insuficiente şi contradictorii în acest sens. Se arată că folosirea TH cu estrogeni transdermici în perioada perioperatorie nu are impact asupra riscului global postoperator de tromboembolism (RO = 0,66; IC 95% de 0,35 - 1,18). (22)	Ib
	6.4.3 Boala Alzheimer şi TH	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice TH estrogenică/ estroprogesteronică femeilor în primii ani de la instalarea menopauzei, pentru tulburări ale cogniţiei.	B
Argumentare	Studiile experimentale umane şi pe animale (66) ca şi cele observaţionale (59) au sugerat o reducere a dezvoltării bolii Alzheimer la femei la începutul menopauzei sub TH. Este neclar dacă există o vârstă critică sau o durată de terapie estrogenică pentru prevenţie, putând exista o fereastră de oportunitate (36) în menopauza precoce, în primii 5 ani după 50 de ani, când procesul ce conduce la BA este iniţiat şi când TH poate avea efect preventiv. (6)	IIa
Standard	Medicul trebuie să nu recomande terapia estrogenică la femei vârstnice (>/= 65 ani) cu boala Alzheimer (BA) instalată (de intensitate uşoară sau medie).	A
Argumentare	TH nu ameliorează memoria, concentrarea şi atenţia, abilităţile verbale. WHI (2002) (23, 63, 68) arată că la femei sub TH estroprogesteronică sau numai cu estrogeni, nu se observă îmbunătăţiri ale cogniţiei şi chiar apare o creştere a riscului de dezvoltare a demenţei la femei peste 65 ani (RR de 2,05 la 10.000 femei - ani, la femei sub TH faţă de placebo). Dacă riscul demenţei este de 22 la 10.000 femei - ani la cele ce nu fac TH, sub TH (în medie de 4 ani) rata demenţei (BA) a fost de 45 la 10.000 femei - ani.	Ia
	6.4.4 Riscurile de cancer şi terapia hormonală la menopauză	

6.4.4.1 Hiperplazia și cancerul endometrial

Standard	Medicul nu trebuie să recomande terapie numai cu estrogeni femeilor cu uter intact, datorită riscului crescut de hiperplazie și carcinom endometrial.	A
Argumentare	PEPI trial (80) a arătat că estrogenii singuri cresc cu 34% incidența hiperplaziei atipice endometriale - precursor de cancer. Meta-analiza (29) arată creșterea riscului hiperplaziei și cancerului endometrial în raport cu anii de folosire a TH fără progestativ sau cu mai puțin de 6 zile de progestativ/progesteron. Riscul de carcinom endometrial crește de aproximativ 10 ori când se folosesc estrogeni singuri pe o durată de 10 ani. (1; 85) TH continuu - combinată nu crește RR de carcinom endometrial, fapt dovedit de RCT. (37, 86)	Ia
Standard	Medicul trebuie să indice TH numai cu estrogeni femeilor histerectomizate, dacă această terapie este necesară. (24)	A
Recomandare	Se recomandă medicului să indice la femeile cu uter intact diferite regimuri estroprogesteronice.	A
Argumentare	Pentru a evita fie sângerarea, fie sindromul premenstrual se poate opta pentru regimuri:	
	- secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat pe 10 - 14 zile, lunar sau	Ib
	- secvențiale cu progesteronul/progestativul administrat pe 14 zile la interval de 3 luni (24) sau mai recent, secvențiale cu progesteronul/ progestativul administrat câte 3 zile/săptămână alături de estrogen administrat zilnic. (87)	Ib
	Cea mai bună protecție este oferită de regimul estroprogesteronic continuu - combinat. (86)	Ib
	În formula de administrare ciclică pe termen lung în Cochrane Review (2004) (52) se apreciază un risc mai mare de hiperplazie endometrială, dar nu și de cancer.	Ia

6.4.4.2 Riscul cancerului ovarian sub TH

Standard	Medicul trebuie să nu recomande TH pentru prevenția cancerului ovarian la menopauză.	A
Argumentare	Sub TH există un risc de cancer de ovar variabil după tipul de regim de terapie estroprogesteronică, tipul estrogenilor administrați și durata folosirii, timpul scurs de la oprirea terapiei. Femeile cu istoric de cancer ovarian sub terapie estrogenică pe mai puțin de 4 ani nu au risc crescut de recurență sau mortalitate, cum reiese dintr-un studiu prospectiv la femei peri și postmenopauzale. (62) Un studiu multicentric de cohortă (47) arată dublarea cancerului ovarian după folosirea peste 20 ani a terapiei estrogenice (3,2 față de RR de 1,8 la 10 - 19 ani de folosire). WHI nu a relevat un risc crescut de cancer ovarian sub terapia continuu - combinată estroprogestogenică. (63) Studiu retrospectiv suedez (59) arată creșterea RR de cancer ovarian la 1,43 la femei ce au folosit vreodată TH vs. femei netratate și la 1,54 sub TH secvențială vs. netratate, riscul crescând cu potența estrogenilor folosiți. Printre cele ce au folosit - 10 ani, riscul s-a redus cu timpul care a trecut de la întrerupere la intrarea în studiu (risc crescut cu 105% pentru ultima folosire cu mai puțin de 15 ani; risc crescut cu 31% pentru folosirea anterioară cu 15 sau mai mulți ani). (95) Într-o meta-analiză (28) a 9 studii privind riscul carcinomului invaziv ovarian epitelial s-a arătat că folosirea vreodată a TH se asociază cu un risc crescut (rația odd [RO] 1,15; 95% IC 1,05 - 1,27). Folosirea TH pe mai mult de 10 ani s-a asociat cu cel mai crescut risc de cancer ovarian (RO 1,27; 95% IC: 1,00 la 1,61).	Ia
> Opțiune	Medicul poate recomanda femeilor la postmenopauză TH continuu - combinată în doze mici.	B
Argumentare	Nu există studii suficiente asupra riscurilor de cancer ovarian cu doze mici. (47)	IIb

6.4.4.3 Riscul cancerului mamar sub TH

Standard	Medicul trebuie să informeze pacienta că sub TH există un risc de cancer mamar apropiat celui asociat menopauzei naturale (2,3% vs. 2,8%). (50)	A
Argumentare	The Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (16): a reanalizat datele mondiale asupra studiilor observaționale asupra folosirii TH > 5 ani și a relevat o creștere a riscului la femei ce încep TH la vârste peste 50 ani (RR de 1,35; IC 95% 1,20 - 1,49). În risc absolut există cu 2 mai multe cancere per 1000 femei ce iau TH de la vârsta de 50+, > 5 ani. Acest efect nu se observă la femei ce încep TH pentru menopauză prematură, indicând legătura între hormonii	Ib

	steroizi sexuali şi durata expunerii la ei. Adăugarea progestativului creşte riscul, dar el este necesar protecţiei endometriale. (85, 4)	
Standard	Medicul trebuie să nu recomande TH femeilor cu istoric de cancer mamar.	A
Argumentare	Studiul WHI (63) a confirmat descoperirile studiilor observaţionale anterioare, că terapia estroprogesteronică se asociază cu o creştere a cancerului mamar, deşi riscul absolut după o medie de urmărire de 5,2 ani a fost foarte redus (190 cazuri de cancer de sân invaziv printre 16.000 de femei, 166 apărute la femei sub TH sau o creştere de 26% a riscului la cele tratate comparativ cu placebo). Riscul a crescut după primii 3 ani de la randomizare, dar numai la cazurile care au mai folosit anterior TH. În partea WHI (81) de tratament numai cu estrogeni s-a înregistrat o rată mai redusă de cancer mamar la femeile tratate: cu 4 cazuri mai puţin la grupa 50 - 59 ani, cu 5 cazuri mai puţin la 60 - 69 ani şi cu 1 caz mai puţin la 70 - 79 ani la 1000 femei. Se apreciază că dacă se analizează ambele studii WHI (2002, 2004) ambele regimuri terapeutice arată per global un beneficiu. (75) Million Women Study (MWS) (53) arată creşterea riscului de cancer mamar cu ambele regimuri (estrogeni singuri şi estroprogestativ), iar riscul cel mai mare este cu regimul combinat, fără a exista deosebiri între căile de administrare a terapiei. Schimbarea estrogenului sau progestativului nu schimbă riscul, cum nu-l influenţează nici regimul secvenţial sau continuu - combinat. Se apreciază că MWS - care este un studiu observaţional a supraestimat riscul de cancer mamar, având în vedere rezultatele studiului WHI în partea cu estrogeni neopozaţi; de asemenea creşterea numărului cancerelor într-un interval scurt (de 1 la 2 ani) de la începerea studiului şi depistarea cancerului mamar este apreciată prin rolul de promotor al terapiei şi nu de inductor (73) ca şi subestimării folosirii TH anterior înrolării. Pe de altă parte dispariţia completă a riscului după 14 luni de la întrerupere, chiar după folosire îndelungată, pare a fi biologic implauzibilă. (73)	Ib
Standard	Indiferent de regimul prescris, medicul trebuie să informeze femeia că riscul de cancer mamar scade după întreruperea TH, riscul nefiind mai mare după 5 ani de la întreruperea TH faţă de cel al femeilor netratate. (16)	A
Argumentare	Dimensiunile tumorilor şi stadiul cancerului mamar sub TH estroprogesteronică sunt similare celor cu placebo, supravieţuirea este uşor mai redusă la 10 ani, iar în cazurile tratate numai cu estrogeni dimensiunile tumorilor sunt mai mari, stadiile sunt asemănătoare celor cu placebo, cum este şi supravieţuirea la 10 ani. Supravieţuirea după cancer mamar - se apreciază după rezultatele studiilor observaţionale şi/sau prin predicţia prognostică stabilită prin caracteristicile biologice ale tumorii, deoarece nici un studiu randomizat, nici chiar WHI nu a fost suficient de lung pentru această apreciere. Marea majoritate a studiilor observaţionale sugerează că TH nu influenţează semnificativ supravieţuirea comparativ cu a femeilor netratate. (50) MWS (53) a raportat creşterea mortalităţii la cele ce folosesc curent TH, dar acest fapt se apreciază a fi de semnificaţie limită întrucât în absenţa informaţiilor despre tumori, stadiu, tratament aplicat nu se pot trage concluzii definitive. Creşterea mortalităţii poate fi apreciată şi prin aceea că s-au depistat cancere mai numeroase la cele sub TH. În studiul WHI, TH estroprogesteronică s-a asociat cu tumori în medie cu 2 mm mai mari decât la placebo, şi mai multe cazuri cu ganglioni pozitivi, deşi şi acest fapt poate avea semnificaţie limită. (14) În partea de TH numai cu estrogeni tumorile au fost în medie cu 3 mm mai mari, fără să existe deosebiri în ceea ce priveşte pozitivitatea ganglionară, dar tumorile au fost de grad mai scăzut (de ex. I/II) comparativ cu grupul placebo. (73) În studiul WHI, diferenţa în supravieţuirea estimativă la 10 ani este foarte mică (1,5%) şi arată un plus de 1,4 decese prin cancer la 1000 femei din grupa 50 - 59 ani cu istoric de expunere la TH estroprogesteronică cu 5 ani anterior diagnosticului. (14) Nu se consemnează nici o diferenţă în supravieţuire când se compară terapia numai cu estrogeni vs. placebo. (73)	Ib
Standard	Medicul trebuie să nu recomande femeilor cu istoric de cancer mamar nici un regim de TH, nici un tip de preparat hormonal.	A
Argumentare	Creşterea riscului de cancer mamar invaziv este asociată tuturor formelor de preparate (orale, transdermice, implanturi) şi de regimuri terapeutice	Ib

	(secvenţial, continuu - combinat).	
Standard	Medicul trebuie să nu recomande tibolonum-ul femeilor cu istoric de cancer mamar sau în investigaţie pentru cancer mamar.	B
Argumentare	Tibolonum se asociază unui risc crescut de cancer mamar (MWS). (53)	IIa
	6.4.4.4 Riscul cancerului colorectal şi TH	
Standard	Medicul trebuie să nu administreze, TH, de primă intenţie, pentru prevenţia cancerului colorectal.	A
Argumentare	Revederea sistematică a studiilor epidemiologice (27) privind asocierea cancerului colorectal cu TH a arătat în 7 studii tip cohortă un risc relativ de 1 sau sub 1, cu o asociere inversă între ele în 2 dintre studii; din 12 studii tip caz-control 5 au raportat o reducere semnificativă a riscului la cele ce au folosit vreodată TH, în timp ce 2 au arătat numai o asociere inversă moderată, nesemnificativă statistic. Meta-analiza (34) a 23 trialuri observaţionale sugerează că femeile în postmenopauză care au luat vreodată THS au un risc relativ de 0,80 (95% IC 0,72 - 0,92). Este o reducere de 20% a cancerului colorectal, dar se apreciază că acest rezultat este supus biasurilor non-randomizării. Efectul TH de reducere a incidenţei cancerului colorectal la femeile sub tratament estro-progesteronic comparativ cu placebo, a fost confirmat de trialul larg randomizat placebo-control, WHI (63) (cu 6 cancere colorectale mai puţin decât la placebo); RO a fost 0,63 cu 95% IC: 0,43 - 0,92. A doua parte a WHI (81) a relevat că formele diagnosticate sub TH au fost mai avansate (regional şi cu metastaze) decât la placebo şi nu a confirmat efectul preventiv al cancerului colorectal. Se ştie foarte puţin ce se întâmplă cu acest risc când se opreşte TH. Nu sunt informaţii asupra efectelor TH într-o populaţie cu risc crescut de cancer colorectal.	Ia
	6.5 Alegerea terapiei la menopauză	
Standard	Medicul trebuie să: - administreze TH în cea mai redusă doză şi pentru intervalul cel mai scurt, necesar controlului simptomelor - reevalueze necesitatea continuării TH la intervale de 6 - 12 luni - limiteze prescrierea TH sistemic la maxim 5 ani	E
Standard	Medicul trebuie să ţină cont în procesul de stabilire a terapiei de următorii factori: - istoric - evaluare şi diagnostic - riscurile şi - beneficiile terapiei propuse	E
Standard	Medicul trebuie să recomande femeilor în menopauză, cu uter intact, terapie combinată estroprogesteronică/ estroprogestativă pentru substituţie hormonală în raport cu perioada amenoreei.	A
Argumentare	TH influenţează endometrul în mod variat după situaţia histopatologică - proliferare, transformare secretorie sau atrofie (37) situaţia de atrofie se instalează la un interval mediu de 2 ani de amenoree.	Ib
Standard	Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de 1 an până la 2 ani preparate pentru administrare secvenţială, cu progesteron/ progestativ 10 - 14 zile.	A
Argumentare	TH influenţează endometrul în mod variat după situaţia histopatologică - proliferare, transformare secretorie, sau atrofie; progestativul/progesteronul previne hiperplazia/cancerul endometrial. (29, 37)	Ib
Standard	Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de peste 2 ani preparate pentru administrare continuu-combinată cu estrogen şi progesteron/progestativ zilnic.	A
Argumentare	Se apreciază că după 2 ani de la instalarea menopauzei endometrul este atrofic şi TH continuu - combinată indicată. (24)	Ib
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice medicamente adjuvante: - Suplimentare cu calciu - Suplimentare cu vitamina D3 - Suplimentare cu vitamina E - Suplimente de acid folic, vitamina B6. (7)	A
> Opţiune	Medicul poate să indice femeilor nefumătoare, sănătoase, între 35 - 50 ani cu sindrom climacteric estrogeni sintetici (2 micrograme ethinylestradiolum) + progestativ/zilnic x 28 zile, sub formă de	A

	contraceptiv oral combinat.	
Argumentare	Terapia cu COC controlează sindromul climacteric, este urmată de hemoragia de privaţie estroprogesteronică şi previne cancerul endometrial. (71, 79)	Ib
> Opţiune	Medicul poate să indice tratamente cu administrare vaginală (altele decât cele estroprogesteronice): - promestrienum - topice vaginale	E
	6.6 Regimuri de terapie hormonală la menopauză	
	6.6.1 Alegerea între terapia cu estroprogestative sau numai cu estrogeni	
Standard	Femeilor cu uter intact, medicul trebuie să le administreze obligatoriu şi progestativ/progesteron.	A
Argumentare	Administrarea progestativului/progesteronului evita riscul de hiperplazie/carcinom endometrial. (29, 37)	Ia
Standard	Medicul trebuie să indice tratament numai cu estrogeni la femeile care au suferit histerectomie.	A
Argumentare	Progestativ/progesteron se adaugă la terapia cu estrogeni pentru protecţia endometrului de hiperplazie şi cancer. (24, 29)	Ia
	6.6.2 Alegerea între terapia hormonală pe termen scurt sau termen lung	
Standard	TH pe termen scurt reprezintă strategia care trebuie aleasă de medic pentru pacientele cu valuri de căldură moderate/severe.	A
Argumentare	TH trebuie iniţiată acestor paciente, cu explicarea completă a riscurilor (În WHI [63] pacientele au fost urmărite numai pe interval de 5,2 ani, interval în care s-au înregistrat creşteri mici, dar semnificative, ale efectelor adverse, cum am arătat mai sus). Se apreciază că folosirea de maxim 5 ani este fără riscuri.	Ia
Standard	Medicul trebuie să întrerupă TH în cazul apariţiei sub TH a: - trombozelor venoase profunde - infarctului miocardic - accidentului vascular cerebral - modificărilor metabolice cu risc crescut ateromatos - cancerului mamar (33)	A
Argumentare	TH creşte riscul ateromatozei, a accidentelor trombotice, coronariene, cerebrale, a cancerelor hormono-dependente. (53, 63, 69, 70)	Ib
> Opţiune	Medicul poate să indice oprirea TH brusc sau lent.	E
Argumentare	Nu există date care să compare aceste două strategii.	
	6.6.3 Alegerea între terapia secvenţială sau continuu - combinată în cadrul terapiei estro-progesteronice	
Opţiune	Când se foloseşte terapia combinată, medicul poate opta pentru administrarea progestativului/ progesteronului secvenţial sau continuu (vezi anexa 3).	A
Argumentare	Progesteronul/progestativul este necesar protecţiei endometrului de hiperplazie/cancer. (29, 37)	Ib
> Opţiune	În cazurile în care progestativul este dificil de tolerat, medicul poate administra progestativul - necesar protecţiei endometrului de hiperplazie şi cancer, sub forma MPA 10 mg/zi timp de 14 zile la fiecare 3 luni, (24, 101) formulă în care prin administrarea ciclică pe termen lung se poate creşte toleranţa.	A
	6.7 Conduita în cazul efectelor adverse	
	6.7.1 Efecte adverse ale terapiei hormonale	
Standard	Medicul trebuie să informeze pacienta că cele mai frecvente efecte secundare ale estrogenilor sunt: - greaţă - cefalee - tensiune mamară - sângerare vaginală	E
Standard	Medicul trebuie să informeze pacienta că efectele secundare asociate progestativului sunt: - tensiune mamară - creştere ponderală - edeme - sindrom asemănător celui premenstrual - depresie - iritabilitate	E
Recomandare	Dacă efectele secundare terapiei hormonale persistă, se recomandă medicului:	E

	- să modifice combinația sau calea de administrare - să reducă doza - să întrerupă administrarea TH	
	6.8 Alternative la terapia hormonală la menopauză	
Opțiune	Medicul poate opta, la femeile cu sindrom climacteric care nu doresc terapia hormonală, pentru recomandarea unuia dintre medicamentele alternative: - STEAR - tibolonum - SERM - raloxifenum - Fitoestrogeni - isoflavonele derivate de soia sau de trifoi, lignani și cumestani - androgeni - antidepresive: venlafaxinum, paroxetinum sau fluoxetinum - agoniști alfa 2 adrenergici: clonidinum oral	E
Argumentare	Tibolonum-ul combină activitatea estrogenică, progestogenică și o slabă acțiune androgenică, având efecte benefice în: tratamentul sindromului climacteric, osteoporozei și sexualității (53). Raloxifenum-ul are efect predominant în osteoporoză. (8) Sindromul vasomotor poate beneficia de tratament cu fitoestrogeni (46), antidepresive sau cu agoniști alfa 2 adrenergici. (72) Terapia cu androgeni este opțională pentru pacientele cu ooforectomie bilaterală și cu tulburările sexualității. (103, 104)	
	6.9 Managementul sângerării anormale/amenoreei sub TH	
Standard	Medicul trebuie să indice biopsia endometrială la pacientele sub TH la menopauză, dacă: - Pacientele sub TH secvențială au sângerare neprogramată sau înaintea zilei a 6-a de progestativ (96) - Pacientele sub TH continuu - combinată, sângerează după 6 - 9 luni de tratament (95) - Pacientele sângerează după instalarea amenoreei (93) - Pacientele sub TH continuu - combinată sângerează abundent, mai mult decât în perioada menstrală naturală (95, 97)	A
> Recomandare	Dacă biopsia endometrială arată endometru proliferativ, se recomandă medicului să dubleze doza de progestativ/progesteron, sau pacienta poate fi trecută pe regim secvențial. (98)	A
> Recomandare	La pacientele cu sângerare anormală sub TH se recomandă medicului să indice ultrasonografie transvaginală, considerând ca limită pentru grosimea endometrului în dublu strat valoarea de 4 mm. (99)	A
Argumentare	Această limită are valoare predictivă negativă de 99% la femei sub TH continuu - combinată. (100)	Ib
Recomandare	La pacientele cu o grosime endometrială > 4 mm sub TH continuu - combinată se recomandă medicului să biopsieze endometrul. (24, 86, 100)	A
Standard	Dacă sub regimul continuu - combinat apare sângerare excesivă (mai mare decât în perioada reproductivă) sau dacă apare sângerare înaintea zilei a 6-a sub regimul secvențial, medicul trebuie să efectueze biopsia endometrială. (24)	A
	6.10 Recomandări terapeutice la menopauză	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice tratamentul simptomatologiei menopauzei.	E
	6.10.1 Simptomele neurovegatative	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să trateze simptomele neurovegatative: valuri de căldură, transpirații nocturne, insomnie, iritabilitate, depresie.	A
Argumentare	TH controlează sindromul climacteric. (63)	Ib
Standard	La femeile cu simptome neurovegatative moderate și severe, medicul trebuie să indice TH (estroprogestativă/estroprogestogenică).	A
Argumentare	TH reduce semnificativ sindromul climacteric. (52, 63)	Ia
Standard	Medicul trebuie să indice TH în cea mai redusă doză și pentru cel mai scurt interval necesar controlului simptomelor.	A
Argumentare	TH reduce semnificativ sindromul climacteric, fapt dovedit și cu doze hormonale mai mici (35) doze necesare reducerii riscurilor. (63)	Ib
Recomandare	În cazul pacientelor cu menopauză prematură, se recomandă medicului să administreze TH până la vârsta menopauzei (51 - 52 ani).	A
Argumentare	O meta-analiză a Cochrane Grup arată că TH sistemică estroprogesteronică reduce semnificativ atât frecvența și severitatea valurilor de căldură comparativ cu placebo. (52)	Ia

	În studiul WHI, 2002 (63) s-a constatat reducerea semnificativă a valurilor de căldură, mai ales la cazurile recent în menopauză.	
> Opţiune	Dacă femeile cu sindrom vasomotor sunt tinere, între 35 - 50 ani, nefumătoare sănătoase, medicul poate să indice terapia cu contraceptive orale combinate (COC).	A
Argumentare	Se explică efectul prin doza mare de estrogen şi progestativ din COC, efect asemănător comparativ cu placebo, şi asemănător cu preparatele propriu-zise de terapie hormonală a menopauzei placebo. (71, 79)	Ib
> Opţiune	La pacientele care refuză TH medicul poate să indice tibolonum pentru terapia sindromului vasomotor de menopauză.	A
Argumentare	Tibolonum-ul este eficient pentru reducerea severităţii şi a frecvenţei valurilor de căldură şi se recomandă pentru terapia sindromului vasomotor. (53)	Ib
> Opţiune	Femeilor cu cancer mamar cu sindrom vasomotor medicul poate să indice Venlafaxinum.	A
Argumentare	Venlafaxinum oral: 37,5 - 75 mg/zi, s-a dovedit a reduce semnificativ simptomele vasomotorii vs. placebo, la femei cu istoric de cancer de sân sau care au refuzat TH cu estroprogestative. (26)	Ib
> Opţiune	Femeilor cu cancer mamar cu sindrom vasomotor medicul poate să indice Paroxetinum.	A
Argumentare	Paroxetinum-ul în doză de 12,5 - 25 mg/zi, poate fi recomandat deoarece în studii RCT s-a dovedit a controla sindromul vasomotor menopauzal, comparativ cu placebo. (72)	Ib
> Opţiune	Femeilor cu cancer mamar cu sindrom vasomotor medicul poate să indice Fluoxetinum.	A
Argumentare	Fluoxetinum-ul s-a dovedit în studii RCT că reduce semnificativ simptomele vasomotorii vs. placebo. (45) Rezultatele sunt mai puţin bune decât cele cu venlafaxinum.	Ib
> Opţiune	Medicul poate să indice Clonidinum (agonist alfa 2 adrenergic) pentru sindromul vasomotor al femeilor menopauzale, care refuză sau au contraindicaţii la TH.	A
Argumentare	Studii RCT arată reducerea frecvenţei valurilor de căldură la femei sănătoase. (79)	Ib
> Opţiune	Fitoestrogenii (isoflavonele, derivate de soia sau de trifoi, lignani şi cumestani) pot fi recomandaţi de către medic, femeilor cu sindrom vasomotor care refuză sau au contraindicaţii la terapia hormonală.	A
Argumentare	Sunt studii RCT limitate asupra eficacităţii şi siguranţei pe termen lung a unor tratamente cu fitoestrogeni în alimente sau preparate farmaceutice. Despre extractele de black cohosh: un studiu RCT dublu - orb, placebo - control la 69 femei cu istoric de cancer de sân tratate 60 zile cu black cohosh nu a arătat superioritatea acesteia (45) fapt confirmat de un review sistematic. (11)	Ib
	O meta-analiză (46) arată că dieta cu soia, extractele de soia şi de red clover (trifoi) nu ameliorează valurile de căldură sau alte simptome menopauzale vs. placebo.	Ia
	6.10.2 Tulburările genito-urinare	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să trateze tulburările genito-urinare induse de menopauză (uscăciune vaginală, dispareunie, micţiuni imperioase/ incontinenţă urinară, infecţii urinare recurente), prin estrogeni administraţi pe cale vaginală. (12, 102)	A
> Opţiune	Medicul poate recomanda femeilor cu atrofie vaginală administrarea de promestrienum sau de preparate nehormonale de uz vaginal, cu efect de creştere a troficităţii vaginale.	E
Recomandare	Se recomandă medicului a indica femeilor susceptibile de infecţii urinare recurente terapia vaginală cu estrogeni pe termen de 6 - 8 luni.	A
Argumentare	Pentru a scădea recurenţele de infecţii de tract urinar. (12)	Ia
Standard	Medicul trebuie să nu indice terapia orală cu estrogeni pentru prevenţia infecţiilor recurente ale tractului urinar. (12)	B
> Opţiune	Medicul poate recomanda terapia orală/vaginală cu estrogeni, alături de alte terapii nonhormonale pentru incontinenţa urinară la menopauză.	E
> Opţiune	Medicul poate recomanda tibolonum pentru reducerea uscăciunii vaginale la menopauză. (53)	A
	6.10.3 Osteoporoza de menopauză	

Standard	Medicul trebuie să prevină şi trateze osteoporoza printr-o abordare interdisciplinară.	A
Argumentare	Pierderea de os la perimenopauză, menopauză şi postmenopauză poate fi prevenită. (5, 9)	Ib
Standard	Medicul trebuie să nu recomande TH ca terapie de primă linie în prevenţia şi terapia osteoporozei.	A
Argumentare	WHI (2002, 2003) (13, 81) arată beneficiile TH în ceea ce priveşte osteopenia şi riscul fracturar.	Ib
Standard	Medicul trebuie să recomande Raloxifenum oral pentru prevenţia şi terapia osteoporozei de menopauză.	A
Argumentare	- Numeroase studii RCT (25), RUTH, MORE (8, 9, 10) arată că SERM cresc densitatea osoasă (cu 2 - 3%) vertebrală, a şoldului, scad riscul de fractură vertebrală (nu şi nonvertebrală), fără a avea efecte adverse metabolice - scad colesterol total şi LDL colesterol, nu cresc HDL-colesterolul (20); nu reduc numărul atacurilor cardiace; nu creşte rata de hiperplazii endometriale sau de sângerări vaginale. (20) - Nu au influenţă pe sindromul vasomotor sau pe tulburările genito-urinare, cu posibila creştere a valurilor de căldură în unele cazuri. (11) - Raloxifenum-ul scade riscul de cancer de sân (9, 10, 8) asemănător cu tamoxifenum-ul. - Raloxifenum-ul creşte riscul trombo-embolic (10) şi riscul de accidente vasculare cerebrale fatale ceea ce determină ca efectele de prevenţie a cancerului mamar să fie reduse de aceste riscuri.	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului a indica bifosfonatele femeilor în menopauză (acidum alendronicum).	A
Argumentare	Se asociază cu creşterea densităţii osoase şi scad fracturile vertebrale (cu 40 - 50%) şi de şold. Sunt aprobate pentru prevenţie şi terapia osteoporozei. Spre deosebire de TH nu există studii care să arate că ele reduc riscul fracturar la femei cu densitate osoasă normală.	Ib
Standard	Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză suplimentare de calciu.	E
Argumentare	Necesarul de calciu creşte la menopauză, datorită reducerii absorbţiei şi pierderii renale prin scăderea estrogenilor. Necesarul zilnic este de 1200 - 1500 mg/zi. (7) Creşte efectele protective ale estrogenilor asupra oaselor şi un aport suficient de calciu este esenţial terapiei în cazul osteoporozei instalate. (7) Este benefic şi în alte patologii non-scheletice ca hipertensiunea primară, cancerul colorectal, obezitatea, nefrolitiaza, efecte care nu sunt suficient de bine elucidate.	
Standard	Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză suplimentare de vitamină D.	E
Argumentare	Administrarea adecvată de vitamina D este necesară obţinerii beneficiilor nutriţionale ale calciului. (7) Nivelul seric de >/= 30 ng/mL de 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] se atinge cu un aport oral de minim 400 - 600 UI/zi. (7)	E
Opţiune	Medicul poate recomanda Stronţium ranelate în prevenţia şi terapia osteoporozei la menopauză. Nu este disponibil în România.	E
	6.10.4 Calitatea vieţii la femeile în menopauză sub terapia hormonală	
Standard	Medicul trebuie să nu recomande TH pentru îmbunătăţirea calităţii vieţii femeilor la menopauză, deşi TH are efecte benefice.	A
Argumentare	WHI nu a relevat nici un efect semnificativ asupra stării de sănătate generală, fiziologiei, durerilor, stării de energie, adaptării sociale şi mentale, cogniţiei sau satisfacţiilor sexuale la femei sub TH faţă de placebo. Este de luat în seamă că studiul nu a inclus femei cu simptomatologie severă de menopauză. (63, 81)	Ib
	6.10.5 Mortalitatea femeilor la menopauză şi terapia hormonală	
Standard	Medicul trebuie să nu recomande TH pentru scăderea mortalităţii femeilor la menopauză.	A
Argumentare	În studiul WHI nu a reieşit nici o diferenţă în mortalitate între femeile tratate hormonal şi placebo. (63, 81)	Ib

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să urmărească şi să monitorizeze anual, TH sau alternativa ei la pacientele aflate la	A

	menopauză.	
Argumentare	TH şi alternativele ei au beneficii şi riscuri variabile în raport cu intervalul de folosire. (46, 49, 52, 53, 55, 60, 63)	Ib
Opţiune	Medicul poate reevalua necesitatea continuării TH la intervale de 6 luni.	E
Standard	În cadrul vizitei anuale medicul trebuie să efectueze urmărirea pacientelor, vizând următoarele obiective: - discutarea evoluţiei simptomatologiei pentru care s-a început terapia - efectuarea examenului clinic general - efectuarea examenului genito-mamar - efectuarea examenului citologic Babeş-Papanicolau - efectuarea examenului mamografic - evaluarea ecografică a grosimii endometrului - determinarea glicemiei - determinarea LDL colesterol - determinarea trigliceridelor - determinarea transaminazelor	A
Argumentare	TH are beneficii şi riscuri de ateromatoza, tromboembolie, afectare hepatică, dezvoltare de cancere hormono-dependente. (28, 34, 37, 49, 53, 63)	Ia
Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea osteodensitometriei (falange/calcaneu/coloană vertebrală).	A
Argumentare	TH previne şi tratează osteoporoza de menopauză. (63)	Ib

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul menopauzei să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Acs N, Vajo Z, Miklos Zsuzsanna, Paulin F, et al (2000) - Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Mortality in Central-Eastern Europe The Journals of Gerontology Series A. Biological Sciences and Medical Sciences; 55:M160-M162.
2. North American Menopause Society (2005) - USA management in menopause. www.menopause.org.
3. American Cancer Society (2002) - Special Section: Colorectal Cancer and Early Detection. Cancer Facts & Figures.
4. Godsland FI, Crook D, Stevenson JC, Collins P, Rosano GMC, Lees B, Sidhu M, Poole Wilson PA (1995) - The insulin resistence syndrome in postmenopausal women with cardiological syndrome X. Br. Heart J:74:47-52.
5. Godsland FI, Stevenson JC (1995) - Insulin resistence: syndrome or tendency. Lancet: 346:100-103.
6. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al (1992) - Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med: 117:1016-37.
7. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA (1997) - Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med: 336:1769-1775.
8. Ho JE, Mosca L - Postmenopausal hormone replacement therapy and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep: 2002, 4 (5):387-95.
9. Meade TW, Dyer S, Howarth DJ, Imeson JD, Stirling Y (1990) - Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. Br J. Haematol: 74:77-81.
10. McKinlay MS, Brambilla DJ, Posner JD (1992) - The normal menopause transition. Maturitas 14, 105-15.
11. Stevenson JC, Flather M, Collins P (2000) - Coronary heart disease in women. N Engl J Med; 343:1891-3.
12. Winkler UH (1992) - Menopause, hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a review of haemostareological findings. Fibrinolysis: 6 (suppl 3):5-10.

Metodologie de elaborare

1. Asociaţia Medicală de Menopauză din România (AMMR) - Consensul privind terapia hormonală pentru menopauză al Asociaţiei Medicale de Menopauză din România. Sinaia, 27 - 29 februarie 2004.
2. European Menopause and Andropause Society (EMAS) - Consensus on hormone therapy in postmenopausal women. EMAS Congress, Bucharest (Romania), May 2003.
3. The position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004 Jan - Feb; 11(1):11-33.
4. South African Menopause Society Council - Consensus statement on menopausal hormone therapy SAMJ 2004; 94:760-762.
5. International Menopause Society - Consensus on hormone therapy in postmenopausal women. International Congress on Menopause, Buenos-Aires (Argentina), October 2005.
6. Gompel Anne, Barlow D, Rozenberg S, Skouby SO - The EMAS Executive Committe Updating The EMAS 2004/2005 clinical reccomandations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. Maturitas, vol. 55, issue 1, 1-5, 20 August 2006.
7. Maia H Jr., Albernaz MA, Baracat E.C, Barbosa I.C, Bossemeyer R, et al- Latin American position on current status of hormone therapy during the menopausal transition and thereafter. Maturitas, vol. 55, issue 1, 5-13, 20 August 2006.

8. International Menopause Society-Statement on hormone therapy in postmenopausal women. The XVIIIth FIGO World Congress on Obstetrics and Gynecology, Kuala-Lumpur (Malaysia) November 2006.

Evaluare şi diagnostic. Conduită.

1. Adami H-O, Persson I, Hoover R, Schairer Catharine, Bergkvist L (1989) - Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. Int. J. Cancer; 44:833-839.
2. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritinik DR, Parks JS, Wolfe MS, Clarkson TB (1990) - Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone. Arteriosclerosis. 10:1051-1057.
3. Adams RM, Register C T, Golden L Deborah, Wagner D Janice, Williams J. K (1997) - Medroxyprogesterone Acetate Antagonizes Inhibitory Effects of Conjugated Equine Estrogens on Coronary Artery Atherosclerosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 17:217-221.
4. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al; Women's Health Initiative Investigators. (2003) - Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 290:1739-48.
5. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C (2004). Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone; 34:728-35.
6. Barber B, Daley S, O'Brien J. (2005) Dementia. In Menopause, postmenopause and ageing. Eds Keith L, Rees M, Mander T. p. 20-34
7. Barclay Laurie (2006) - Updated Position Statement for Calcium Intake in Postmenopausal Women. Menopause; 13:859-862.
8. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, Rautaharju P, Harper KD; MORE Investigators (2002) - Raloxifine and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. JAMA; 287:847-857.
9. Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegyi A, Cox DA, Geiger MJ. (2004) - Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. J Bone Miner Res; 19:1270-1275.
10. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. (2006) - Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med; 355:125-137.
11. Borrelli F, Ernst E (2002)- Cimicifuga racemosa: a systematic review of its clinical efficacy. Eur J Clin Pharmacol: 58:235-241.
12. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L (1998) - Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol; 92:722-727.
13. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. (2003) - Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA; 290:1729-1738.
14. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. (2003) - Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA; 289:3243-3253.
15. Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al (2002) - A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. BJO; 109:1056-1062.
16. Collaborative Group on Hormone Factors in Breast Cancer (1997) - Breast cancer and HRT. Lancet: 350; 1047-59.
17. Compston Juliet (2005)- Guidelines for the management of osteoporosis: the present and the future Osteoporosis International Journal vol 16, no. 10.
18. Curb J. D, Prentice LR, Bray P, Langer DR, Van Horn Linda, Barnabei M.Vanessa, et al (2006) - Venous Thrombosis and Conjugated Equine Estrogen in Women Without a Uterus. Arch Intern Med; 166:772-780.
19. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammationsensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. Circulation. 1999; 100:717-722
20. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. (1997) - Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. N Engl J Med; 337:1641-1647.
21. de Vries CS, Bromley S.E, Farmer RDT (2006) - Myocardial infarction risk and hormone replacement therapy. Differences between produces. Maturitas, 53, 3, 343-351.
22. Douketis J (2005) - Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice - Curr Opin Hematol; 12 (5):395-400.
23. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al (2004) - Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA; 291:2959-68.
24. Ettinger B, Li DK, Klein R (1998) - Unexpected vaginal bleeding and associated gynaecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy; comparison of cyclic versus continuos combined schedules. Fertil - Steril, 69(5), 865-9.
25. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. (1999) - Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA; 282:637-645.
26. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. (2005) Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. Obstet Gynecol; 105:161-166.

27. Fernandez E, Franceschi Silvia, La Vecchia C (2000) Colorectal cancer and hormone replacement therapy. A review of epidemiologic studies. J Br Meno Soc: 6:1: 8-14.
28. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D (1998) - Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. Obstet Gynecol; 92 (3):472-9
29. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petiti D- HRT and endometrial cancer risk, a meta-analysis. Obst. - Gynecol., 1995, 85, 304-313
30. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A et al for the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators (1999). Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Ann Intern Med; 130:262-9.
31. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, et al. (2003) - Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. Natl Cancer Inst; 95:30-37.
32. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ (1994) - Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol: 83:5-11.
33. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al for Nurses' Health Study (1997) - Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med: 336 (25):1769-75.
34. Grodstein F, Newcomb PA, et al. (1999) - Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: A review and meta-analysis. Am J Med. 106:574-582.
35. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ (2006) - Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Women's Health; 15:35-44.
36. Herrigton DM, Fong J, Sempos CT (1998) - Comparison of the Estrogen/Progestin replacement Study (HERS) cohort with coronary disease from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Amer. Heart J:136:115-124.
37. Hill A. Deirdre, Weiss NS, Beresford SA, Voigt LF, Daling JR, Stanford JL, Self S, National Cancer Institute (2000) - Continuous Combined HRT May Decrease Endometrial Cancer Risk. American Journal Obstetrics and Gynecology; 183:1456-1461.
38. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al (2001) - Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med, 2001; 135:939-953.
39. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, Lobo RA, et al for Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group (2003) - Hormone therapy and the progression of coronaryartery atherosclerosis in postmenopausal women. N Engl J Med.; 349 (6):535-45.
40. Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM (1999) - Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. Thromb Haemost: 82 (4):1218-21.
41. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. (2006) - Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. Arch Intern Med; 166:357-65.
42. Hulley S, Grady Deborah, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B; Vittinghoff E for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group - Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA, Vol. 280 No. 7, 605-613.
43. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group (2002) - Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA; 288:58-66.
44. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J et al. (2001) - Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. J Clin Oncol; 19:2739-2745.
45. Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. (2006) - Randomized, double-blind, placebocontrolled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. Breast J; 12:114-122.
46. Krebs EE, Ensrud KE, et al. (2004) - Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review. Obstet Gynecol 104:824-836.
47. Lacey J, Mink Pamela, Lubin HJ, Sherman EM, Troisi Rebecca, Hartge Patricia, Schtzkin A, Schairer Catherine (2002) - Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA: 288 (3):334-341.
48. Lacut K, Oger E, Abalain JH, et al; SARAH Investigators (2004) - Effects of oral and transdermal 17 betaestradiol combined with progesterone on homocysteine metabolism in postmenopausal women: a randomised placebo-controlled trial. Atherosclerosis; 174 (1):173-80.
49. Langer RD, Pradhan AD, Lewis CE, Manson JE, Rossouw JE, Hendrix SL, LaCroix AZ, Ridker PM (2005) - Baseline associations between postmenopausal hormone therapy and inflammatory, haemostatic, and lipid biomarkers of coronary heart disease. The Women's Health Initiative Observational Study. Thromb Haemost.; 93 (6):1108-16.
50. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A (2002) - Cancer risk in menopausal women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol; 16:293-307.
51. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. (2004) - Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3.
52. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V (2004) - Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev.
53. Million Women Study Collaborators (2003) - Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet; 362: 419-427.

54. Modena MG, Sismondi P, Mueck AO, Kutten F, Lignieres B, Verhaeghe J, Foidart JM, Caufriez A, Genazzani AR, The TREAT (2005) - New evidence regarding hormone replacement therapies is urgently required transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone therapy in risks and benefits. Maturitas 52-55.
55. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, Grady D, Haan CK, Hayes SN, Judelson DR, Keenan NL, McBride P, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Pinn VW, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Sila CA, Smith SC Jr, Sopko G, Taylor AL, Walsh BW, Wenger NK, Williams CL (2004). Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation; 109:672-693.
56. Oger E, Alhenc - Gelas M, Plu-Bureau G, Mennen L, Cambillau M, Guize L, Pujol Y, Scarabin PY (2001) - Association of circulating cellular adhesion molecules with menopausal status and hormone replacement therapy. Time-dependent change in transdermal, but not oral estrogen users. Thromb Res; 101 (2):35-43.
57. Oger E, Alhenc - Gelas M, Lacut K, Scarabin PY, Mottier D, et al SARAH Investigators (2003) - Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. Atheroscl. Thromb Vasc Biol; 23 (9):1671-6.
58. Phillips LS, Langer DR - Emory and UCSD Researchers Offer New Unifying Hypothesis to Guide Postmenopausal Hormone Therapy. Fertility and Sterility, May, 2005.
59. Rasgon NL, Magnusson C, Johansen A L, et al. (2005) - Endogenous and exogenous hormone exposure and risk of cognitive impairment in Swedish twins: a preliminary study. Psychoneuroendocrinology; 30:558-67.
60. Riggs BL, Hartmann LC. (2003) - Selective estrogen-receptor modulators - mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med.; 348:618-629.
61. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR (2002) - Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women J Natl Cancer Inst; 94 (7): 497-504.
62. Rodriguez Carmen, Calle EE, Coates RJ, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr (1995) Estrogen replacement therapy and fatal ovarian cancer. Am J Epidemiol 1; 141 (9):828-35.
63. Roussouw JE, Prentice RL et al (2002) - Risks and benefits of estrogen plus progestins in healthy postmenopausal women: principal results from the WHI randomized controlled trial. JAMA: 288:321-333.
64. Salpeter E, Salpeter Shelley (2004)- HRT may Prevent Heart Attacks; Women Ivanhoe Newswire.
65. Sesso HD, Paffenbarger RS, Ha T, et al. (1999) - Physical activity and cardiovascular disease risk in middleaged and older women. Am J Epidemiol; 150:408-16.
66. Shaywitz SE, Shaywitz BA, Pugh KR, et al (1999) - Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. JAMA; 281:1197-202.
67. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. (2002) - Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet; 360:1623-30.
68. Shumaker SA, Legault C, et al. (2003) - Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 289 (20):651-62.
69. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. (2001) - Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Circulation; 103:638-642.
70. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Reiner AP, Lumley T, Weiss NS, Larson FB, Rosendaal FR, Psaty BM (2004) - Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis JAMA; 292 (13):1581-7.
71. Societe d'Obstetrique et Gynecologie de Canada (SOGC) (1998) - Hormone Replacement Therapy: an update the benefits of HRT and counseling issues related to breast cancer. SOGC Clinical Practice Guidelines. Policy statement no. 73.
72. Stearns V, et al. (2003) - Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: A randomized controlled trial. JAMA, 289 (21):2827-2834.
73. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. (2006) - Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA; 295: 1647-57.
74. Stevenson J (2005) - Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. The Obstetrician & Gynecologist, 7 (1), 1-4.
75. Stevenson JC on behalf of the International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues (2006) - HRT, osteoporosis and regulatory authorities. Quis custodiet ipsos custodes - Hum Reprod
76. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage - Canonico MB, Plu-Bureau G, Scarabin PY et al, Estrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group (2005) - Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. Circulation; 112 (22):3495-500.
77. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R (2003) - Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev; 4.
78. Swegle JM, Kelly MW. (2004) - Tibolone: a unique version of hormone replacement therapy. Ann Pharmacother; 38: 874-81.
79. The North American Menopause Society (2004) - Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause Jan-Feb; 11 (1):11-33.
80. The Writing Group for the PEPI Trial (1995) - Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA, 273:199-208.
81. The Women's Health Initiative Steering Committee (2004) - Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA; 291:1701-1712.
82. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI (2001) - A clinical trial of estrogen replacement therapy after ischemic stroke. New Engl. J. Med: 345:1243-49.

83. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. (2006) - Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA; 295:1-15.
84. von Schoultz E, Rutqvist LE (2005) - Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. J Natl Cancer Inst; 97:533-535.
85. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergstrom R, Lindgren A, Correia N, Persson I (1999) - Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. J Natl Cancer Int: 91 (13):1131-7.
86. Wells M, Sturdee WD, Barlow HD, Ulrich G Lian, O'Brien Karen, Campbell J M, Vessey P M, Bragg JA for the UK Continuous Combined Hormone Replacement Therapy Study Investigators (2002) - Effect on endometrium of long term treatment with continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy: follow up study BMJ; 325.
87. Ylikorkala O, Wahlstrom T, Caubel P, Lane R (2002) - Intermittent progestin administration as part of hormone replacement therapy: long-term comparison between estradiol 1 mg combined with intermittent norgestimate and estradiol 2 mg combined with constant norethisterone acetate. Acta Obstet Gynecol Scand.; 81 (7):654-60.
88. Cicinelli E, Borraccino V, Petruzzi D, Mazzotta N, Cerundolo ML, Schonauer LM. (1996) - Pharmacokinetics and endometrial effects of the vaginal administration of micronized progesterone in an oil-based solution to postmenopausal women. Fertil Steril; 65 (4):860-2.
89. Cicinelli E, Ziegler D, Bulletti C, Matteo Maria Giuseppina, Schonauer LM, Galantino P (2000) - Direct Transport of Progesterone From Vagina to Uterus: Obstetrics & Gynecology; 95:403-406.
90. Fitzpatrick LA, Good A (1999) - Micronized progesterone: Clinical indications and comparison with current treatments. Fertility Sterility,: 72 (3):389-397.
91. Minkin Marie Jeanne (2004) - Considerations in the choice of oral vs. transdermal hormone therapy: a review. J Reprod Med; 49 (4):311-20.
92. Sunday Lorraine, Tran MM, Krause N. Diana, Duckles P. Sue (2006) - Estrogen and progestagens differentially modulate vascular proinflammatory factors. Am J Physiol Endocrinol Metab, 291: 261-7.
93. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F (1994) - Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuos combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate, for the Menopause Study Group, Obstetrics & Gynecol, 83, 686-693.
94. Studd JW, Zakaria FBP (1997) - The management of hormone replacement therapy, bleeding and compliace, Gynaecol. Endocrinol., Vol 11, Suppl. 2, 5-10.
95. Thomas AM, Hickey M, Fraser IS (2000) - Disturbances of endometrial bleeding with hormone replacement therapy. Hum. Reprod., 15, suppl 3:7-17.
96. Van de Weijer PHM, Barentsen P (1998)- Estrogen replacement and vaginal bleeding. Menopause Review; vol 3:13-6.
97. Sturdee DW, Barlow D H, Ulrich LG (1994)- Is the timing of withdrawl bleeding a guide to endometrial safety during sequential oestrogen - progestogen replacement therapy -, Lancet, 344:979-82.
98. Whitehead M I, Hillard T C, Crook D (1990) - The role and use of progestogens, Obstet.Gynecol, 75:59-76
99. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylostalo P, Torvid K, Marsal K, Valentin L (1995) - Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding-a Nordic multicenter study. Am.J. of Obstetr.&Gyn, 172, 1488-94.
100. Granberg S, Wickland M, Karlsson B (1991) - Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasound for indentifying endometrial abnormality. Am. J. Obst.Gyn., 164; 47-52.
101. Manuela Russu, D. Hudiţă (2004) - Supravegherea endometrului sub terapia de substituţie hormonală la menopauză Revista Societăţii Române de Obstetrică - Ginecologie, Vol LII, Nr. 1, ianuarie - martie 2004, 33-37.
102. D. Hudiţă, Manuela Russu, Ruxandra Dumitrescu, A. Filipescu, Dana Terzea (1997) - Effects of topical treatment with estriol on vaginal blood vessels in menopause. Menopause Review, vol II, No. 2, October 1997, 61.
103. Davis S (1999) - Androgen replacement therapy. A commentary. J. Clin. Endocrinol. Metabol: 84 (6):1886-1891.
104. Sherwin B, Gelfand MM (1985) - Androgen enhances sexual motivation in females. A prospective cross-over study of sex stroid administration in the surgical menopause. Psychosomatic Med: 7:339-351.

ANEXE

5.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
5.2 Opţiuni terapeutice la menopauză

5.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite.

	Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

5.2 TH la menopauză

1. Alegerea terapiei la menopauză

Medicul trebuie să aleagă din mai multe variante terapeutice în raport cu particularităţile pacientei: istoric, evaluare şi diagnostic, riscurile şi beneficiile terapiei propuse, răspunsul la tratament.

Terapie hormonală de substituţie

A. Estrogeni naturali în preparate cu substanţă unică:

- oral
- transdermic - gel, plasture, matrice
- implant subcutan
- vaginal: estriolum, estradiolum

B. Progestativ/Progesteron

- oral
- vaginal
- Sistem intrauterin cu progestativ/progesteron

C. Medicul trebuie să recomande femeilor în menopauză cu uter intact terapie combinată estroprogesteronică/estroprogestativă pentru substituţie hormonală în raport cu perioada amenoree.

2. Alegerea între terapia secvenţială sau continuu - combinată în cadrul terapiei estroprogestative/estro-progesteronice

Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de 1 an până la 2 ani:

I. Preparate pentru administrare secvenţială:

- estrogeni de administrare orală 21 - 28 zile + progestativ 10 - 14 zile
- estrogeni de administrare orală 21 - 8 zile + progesteron micronizat/retroprogesteron 10 - 14 zile administrat oral
- estrogeni de administrare orală 21 - 28 zile + progesteron micronizat vaginal 10 - 14 zile
- estrogeni de administrare transdermică 21 - 28 zile + progestativ 10 - 14 zile
- estrogeni de administrare transdermică 21 - 28 zile + progesteron micronizat/retroprogesteron 10 - 14 zile administrat oral
- estrogeni de administrare transdermică 21 - 28 zile + progesteron micronizat vaginal 10 - 14 zile

Medicul trebuie să aleagă pentru femeile cu uter intact cu amenoree de peste 2 ani:

II. Preparate pentru administrare continuu - combinată:

- estrogeni naturali de administrare orală + progestativ/zilnic x 28 zile
- estrogeni naturali de administrare orală + progesteron micronizat/retroprogesteron administrat oral/zilnic x 28 zile

- estrogeni naturali de administrare orală + progesteron micronizat vaginal/zilnic x 28 zile
- estrogeni naturali de administrare transdermică + progestativ/zilnic x 28 zile
- estrogeni naturali de administrare transdermică 28 zile + progesteron micronizat/retroprogesteron zilnic x 28 zile

Medicul trebuie să recomande femeilor la menopauză histerectomizate, terapie numai cu estrogeni.

Estrogeni naturali în preparate cu substanţă unică:
- oral
- transdermic - gel, plasture, matrice
- implant subcutan

Medicul trebuie să trateze femeile la menopauză cu acuze urogenitale, prin terapie estrogenică locală nebalansată cu progesteron/progestative:
- vaginal: estriol, estradiol

Medicul trebuie să asocieze la femeia la menopauză cu uter intact, progestativ/progesteron minim 10 zile în condiţiile administrării unui derivat de testosteron administrat transdermic sau injectabil, când se indică pentru ameliorarea libidoului.

ANEXA 6

Sarcina ectopică

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare și diagnostic
5.1 Suspiciunea de SE
5.1.1 Diagnosticul formelor necomplicate de SE
5.1.2 Diagnosticul formelor complicate de SE
5.2 Diagnostic paraclinic
6 Conduită
6.1 Tratamentul chirurgical al SE
6.1.1 Tratamentul chirurgical al SE tubare necomplicate
6.1.2 Tratamentul chirurgical al SE tubare complicate
6.1.2.1 Măsuri imediate în SE complicată
6.1.2.2 Salpingectomia
6.1.2.3 Salpingotomia laparoscopică
6.1.3 Tratamentul chirurgical al sarcinii cervicale
6.1.4 Tratamentul chirurgical al sarcinii heterotopice
6.2 Tratamentul medical al SE tubare și cervicale
6.3 Expectativa
6.4 Profilaxia izoimunizării în sistemul Rh
6.5 Profilaxia antibiotică
7 Urmărire și monitorizare
7.1 Monitorizarea pacientelor cu SE tratate medical
7.2 Monitorizarea pacientelor cu SE tratate expectativ
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
6.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
6.2 Medicamente utilizate în tratamentul SE

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflecta în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor
- Dr. Gabriela Caracostea

Membri
- Şef de lucrări Dr. Daniel Mureşan
- Şef de lucrări Dr. Gheorghe Cruciat

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Decebal Hudiţă
Profesor Dr. Bela Szabo
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

Agree	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
BIP	Boală inflamatorie pelvină
DIU	Dispozitiv intrauterin
EEV	Ecografie endovaginală
FIV	Fertilizare in vitro
HCG	Human chorionic gonadothropin
i.m.	Intramuscular
kg	Kilogram
L	Litru
mg	Miligram
ng	Nanograme
p.o.	Per oral
RUA	Reproducere umană asistată
SE	Sarcină extrauterină
TA	Tensiune arterială
TV	Tuşeu vaginal
OG	Obstetrică-ginecologie
OR	Odds ratio
UI	Unităţi internaţionale

1 INTRODUCERE

Sarcina ectopică (SE) se defineşte ca implantarea şi dezvoltarea unui blastocist în afara cavităţii uterine.

Prevalenţa sarcinii ectopice variază între 6 şi 16% din numărul total de sarcini. (1) Este asociată cu incidenţa în creştere a bolii inflamatorii pelvine, endometriozei ca şi a sarcinilor obţinute după tehnici de reproducere asistată. (1, 2, 3)

Conduita actuală are la baza diagnosticul şi tratamentul precoce al SE. Hemoragia din SE rămâne însă cea mai importantă cauză de deces matern în primul trimestru de sarcină (6.5% din totalul deceselor materne). (2)

Forme anatomo-clinice:

- Sarcina tubară - sarcina este localizată în trompa uterină, cel mai frecvent în porţiunea ampulară (reprezintă 98% din totalul sarcinilor ectopice). (2)

Forme rare:

- Sarcina interstiţială - sarcina este localizată în porţiunea interstiţială a trompei.
- Sarcina abdominală:
  - primară - implantarea se realizează de la început pe suprafaţa peritoneală.
  - secundară - implantarea iniţială la nivelul ostiumului tubar, avort tubar şi reimplantarea pe suprafaţa peritoneală.
- Sarcina cervicală - implantarea produsului de concepţie în canalul cervical.
- Sarcina ligamentară - forma secundară de SE în care sarcina tubară primară erodează mezosalpingele şi se localizează între foiţele ligamentului larg.
- Sarcina heterotopică - condiţie în care coexistă o SE şi una intrauterină.
- Sarcina ovariană - SE se implantează în cortexul ovarian. (2)

2 SCOP

Obiectivul acestui ghid este acela de a standardiza conduita în cazul SE pentru a scădea morbiditatea şi mortalitatea maternă.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în SE, se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicină de urgenţă, terapie intensivă, chirurgie generală, medici din reţeaua de asistenţă primară) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi.

Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Mamaia, în perioada 11 - 13 mai 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru conduita în SE a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                  5.1 Suspiciunea de SE

Standard        | Medicul trebuie să ridice suspiciunea de SE în faţa     E
                | asocierii unora din următoarele criterii:
                | - pacientă de vârsta reproductivă
                | - amenoree
                | - test de sarcină pozitiv (seric sau urinar)
                | - sarcină nelocalizată ecografic în cavitatea uterină
                | - durere abdominală şi/sau sângerare vaginală, în
                |   primul trimestru de sarcină
                | - existenţa următorilor factori de risc:
                |   - paciente cu SE în antecedente
                |   - chirurgie tubară în antecedente
                |   - BIP în antecedente
                |   - DIU cu test de sarcină pozitiv
                |   - sarcina este obţinută prin tehnici de reproducere
                |     umană asistată
                |   - Intervenţii chirurgicale la nivel cervical sau
                |     uterin (în cazul sarcinii ectopice cervicale)

Standard        | Medicul trebuie să ridice suspiciunea de SE             E
                | heterotopică în faţa asocierii unora din următoarele
                | criterii:
                | - durere abdominală
                | - semne de iritaţie peritoneală
                | - masa anexială
                | - uter mărit de volum
                | - sarcină obţinută după FIV

Standard        | Medicul trebuie să ridice suspiciunea de SE cervicală   E
                | în faţa asocierii unora din următoarele criterii:
                | - sângerare vaginală abundentă nedureroasă
                | - durere în hipogastru
                | - crampe abdominale

                  5.1.1 Diagnosticul formelor necomplicate de SE

Standard        | Medicul trebuie să suspecteze o formă necomplicată de   E
                | SE, în faţa următoarelor criterii anamnestice
                | (variabil asociate):
                | - amenoree de durată variabilă
                | - durere sub formă de colică în una din fosele iliace
                | - metroragie negricioasă, redusă cantitativ
                | - semne neurovegetative de sarcină
```

Standard	Medicul trebuie să suspecteze o formă necomplicată de SE în faţa următoarelor criterii clinice/TV asociate: - descoperirea modificărilor de sarcină la nivelul uterului - discordanţa dintre mărimea uterului şi durata amenoreei - decelarea unei formaţiuni separate de uter, mobilă şi dureroasă, într-una din zonele anexiale.	E
Standard	Medicul trebuie să suspecteze o formă necomplicată de SE cervicală în faţa următoarelor criterii clinice/TV asociate: - la examenul cu valve: orificiul cervical extern deschis cu posibilitatea vizualizării de ţesut ovular - la tuşeul vaginal: cervix de consistenţă redusă mărit de volum disproporţionat comparativ cu mărimea uterului	E
> Recomandare	În cazul suspiciunii unei SE cervicale se recomandă medicului evitarea explorării digitale a canalului cervical.	E
> Argumentare	Explorarea digitală poate determina apariţia unei hemoragii importante.	
Standard	Medicul trebuie să suspecteze o formă necomplicată de SE heterotopică în faţa următoarelor criterii clinice/TV asociate: - durere abdominală - masa anexială laterouterină - uter mărit de volum	E
Recomandare	Se recomandă medicului a avea în vedere posibilitatea complicaţiilor materne în cazul formelor necomplicate de SE.	E
Argumentare	În cazul SE tubare sau heterotopice nediagnosticate la timp, salpinga se poate rupe, rezultând o hemoragie severă cu risc vital.	
	5.1.2 Diagnosticul formelor complicate de SE	
Standard	Medicul trebuie să suspecteze o formă complicată de SE în faţa următoarelor criterii anamnestice (asociate sau nu): - amenoree sau metroragii capricioase negricioase - durere în hipogastru sau într-una din fosele iliace - lipotimie	E
Standard	Medicul trebuie să suspecteze o formă complicată de SE în faţa următoarelor criterii clinice/TV (asociate sau nu): Pentru SE tubară sau heterotopică: - TA şi pulsul au caracteristicile unui şoc hipovolemic - abdomenul este sensibil difuz, mai accentuat în hipogastru şi într-o fosă iliacă - semn Bloomberg pozitiv - apărare musculară în etajul abdominal inferior - zona anexială împăstată difuz şi dureroasă - formaţiunea anexială nu poate fi palpată clar - fundul de sac vaginal posterior Douglas bombează către vagin şi este foarte sensibil - "ţipatul Douglas-ului" Pentru SE cervicală: - sângerare vaginală importantă - durere în etajul abdominal inferior - cervix de consistenţă redusă mărit de volum, disproporţionat comparativ cu mărimea uterului	E
	5.2 Diagnostic paraclinic	
Standard	Medicul trebuie să indice explorarea ecografică ca test diagnostic iniţial la pacientele cu sângerare vaginală sau durere pelvină. (1, 2, 3, 4)	B
Argumentare	Evidenţierea unei mase anexiale sugestive pentru un sac ovular în prezenţa unui test de sarcină pozitiv şi a unei cavităţi uterine fără sac ovular este înalt sugestivă pentru SE tubară (valoare predictivă pozitivă 96,3%, valoare predictivă negativă 94,8%, sensibilitate 84,4%, specificitate 98,9%). (4)	IIb
Recomandare	În cazul pacientelor cu risc de SE şi a pacientelor la care s-a practicat o tehnică de reproducere asistată se recomandă medicului să indice monitorizarea acestora prin ecografie transvaginală cât mai curând după întârzierea menstrei şi/sau pozitivarea HCG.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să indice utilizarea examenului ecografic endovaginal pentru diagnosticarea semnelor directe şi indirecte de SE tubară: - absenţa sacului ovular în cavitatea uterină - pseudosac gestaţional - formaţiune anexială - vizualizarea embrionului cu sau fără activitate	B

	cardiacă în afara cavităţii uterine - vizualizarea veziculei ombilicale în afara cavităţii uterine - lichid în Douglas. (5, 6, 7, 8, 9)	
Argumentare	Vizualizarea sacului ovular intrauterin exclude de cele mai multe ori prezenţa unei SE (excepţie sarcina heterotopică, sarcina cornuală). (10, 11)	IIa IIb
Standard	Medicul trebuie să considere diagnosticul de SE în cazul vizualizării unui sac gestaţional ectopic cu sau fără activitate cardiacă embrionară.	B
Argumentare	Spectrul markerilor ecografici în SE este larg, de aceea identificarea sacului gestaţional în afara cavităţii uterine ca şi a activităţii cardiace embrionare impune diagnosticul de SE. (12)	IIb
> Recomandare	Când examenul ecografic endovaginal nu poate fi efectuat se recomandă medicului utilizarea celorlalte criterii avute la dispoziţie, asociate cu examenul ecografic transabdominal.	E
Standard	Medicul nu trebuie să excludă diagnosticul de SE în faţa unui examen ecografic neconcludent.	E
> Recomandare	Când examenul ecografic este neconcludent pentru localizarea ectopică a sarcinii, se recomandă medicului, utilizarea celorlalte criterii avute la dispoziţie.	B
> Argumentare	În cazul suspiciunii unei SE, determinarea repetată a beta-hCG va permite un diagnostic definitiv în majoritatea cazurilor (sensibilitate 40%, specificitate 90%). (13, 14)	III
Opţiune	Medicul poate utiliza tehnica ecografică Doppler color pentru a aprecia fluxul vascular peritrofoblastic caracterizat prin impedanţă redusă şi viteză crescută.	B
Argumentare	Valoarea indicilor velocimetrici creşte cu 20 - 45% la nivelul unei trompe ce conţine un sac ovular ectopic comparativ cu trompa contralaterală. (15, 16)	III
Recomandare	Se recomandă medicului să considere diagnosticul de SE heterotopică în cazul vizualizării următoarelor elemente ecografice: - evidenţierea sacului ovular atât în cavitatea uterină cât şi în afara acesteia - evidenţierea sacului ovular în cavitatea uterină şi a hematocelului în fundul de sac Douglas	E
Recomandare	Se recomandă medicului să considere diagnosticul de SE cervicală în cazul vizualizării următoarelor elemente ecografice şi Doppler: - sac ovular înconjurat de un inel hiperecogen în interiorul canalului cervical - orificiul intern al canalului cervical închis - poziţia sacului ovular sub nivelul arterelor uterine - cavitate uterină goală - decidualizarea endometrului	E
Standard	Medicul trebuie să considere o probabilitate crescută de SE în prezenţa unui test imunologic seric de sarcină pozitiv asociat cu criterii anamnestice sau clinice de SE.	E
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice determinări seriate la 48 ore ale beta-hCG.	B
> Argumentare	beta-hCG în cazul sarcinilor normale, se dublează la aproape 48 ore, spre deosebire de sarcinile nonviabile sau SE, în care beta-hCG se dublează mai lent. (17, 18)	IIa
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca determinările seriate de beta-hCG să fie realizate la acelaşi laborator.	B
> Argumentare	Se are în vedere variabilitatea determinărilor între diferite laboratoare şi posibilitatea unor rezultate fals pozitive. (19, 20, 21)	IIa
Standard	Medicul trebuie să considere SE, în cazul absenţei sacului ovular din cavitatea uterină la concentraţii ale beta-hCG peste 2000 UI/L. (22, 23)	B
Argumentare	Există un nivel al beta-hCG seric la care se presupune că toate sarcinile viabile intrauterine vor fi vizualizate prin ecografie endovaginală - aşa numita zonă discriminatorie. Când nivelul beta-hCG seric este sub zonă discriminatorie (< 1000 UI) şi nu se vizualizează sarcină viabilă (intra sau extrauterină) prin ecografie endovaginală, sarcina este descrisă ca fiind cu localizare necunoscută (24) În diagnosticul SE medicul consideră predictivă corelaţia între valoarea beta-hCG (zona discriminatorie) şi prezenţa sau absenţa sacului gestaţional în cavitatea uterină. (25)	IIa
> Opţiune	Niveluri de beta-hCG de 1000 UI/L, 1500 UI/L, şi 2000 UI/L pot fi utilizate de medici, ca niveluri	B

	discriminatorii.	
> Argumentare	Acurateţea zonei discriminatorii depinde de calitatea echipamentului ecografic, experienţa ecografistului, cunoaşterea apriori a riscurilor şi simptomatologiei pacientei, şi de prezenţa unor factori fizici cum ar fi fibroamele sau sarcina multiplă. (24, 26, 25)	III
> Recomandare	În absenţa sacului ovular din cavitatea uterină şi a valorii beta-hCG sub 2000 UI/L, se recomandă medicului a avea în vedere următoarele posibilităţi: - sarcina precoce intrauterină viabilă - SE - sarcina intrauterină neviabilă (27)	C
Argumentare	În absenţa sacului ovular din cavitatea uterină o singură valoare a beta-hCG sub 2000 UI/L nu poate exclude SE. (27)	IV
Recomandare	Se recomandă medicului ca, în cazurile în care nu poate fi determinat nivelul de beta-hCG, ci doar existenţa sa, să se utilizeze celelalte criterii avute la dispoziţie.	E
Opţiune	Determinarea seriată a progesteronemiei serice poate fi utilizată de medici pentru a diferenţia o sarcină normală intrauterină de o sarcină patologică, SE sau intrauterină neviabilă. (28)	B
Argumentare	Un nivel al progesteronemiei > 25 ng/L exclude SE cu o sensibilitate 98 - 99%, şi un nivel al progesteronemiei < 5 ng/L identifică o sarcină neviabilă cu o sensibilitate de 99.8%. (29)	IIb
Standard	Medicului trebuie să nu efectueze curetajul uterin pentru diagnosticul SE tubare.	E
Argumentare	Efectuarea chiuretajului uterin, ca metodă de diagnostic a SE tubare, nu tranşează diagnosticul, şi este grevată de complicaţii.	
Opţiune	În precizarea diagnosticului de SE tubare, medicul poate practica culdocenteza.	E
Argumentare	Culdocenteza este considerată pozitivă atunci când se extrage sânge lacat, necoagulabil, cu hematocrit < 15%.	
Recomandare	În prezenţa unei culdocenteze pozitive se recomandă medicului a avea în vedere (pe baza celorlalte criterii avute la dispoziţie) diagnosticul diferenţial între SE tubară ruptă şi altă sursă de hemoperitoneu.	E
Opţiune	Laparoscopia poate fi utilizată de medic ca şi metodă de diagnostic al SE tubară când examinarea ecografică transvaginală şi determinările beta-hCG au fost neconcludente.	E
	5.8 Diagnostic diferenţial	
Standard	Diagnosticul diferenţial al SE necomplicate trebuie efectuat de medic, cu următoarele entităţi: - sarcina intrauterină - avort incomplet efectuat - boala inflamatorie pelvină - chistul ovarian complicat - apendicita acută - diverticulita - colica reno-ureterală	E
Standard	Diagnosticul diferenţial al SE complicate trebuie efectuat de medic, cu următoarele entităţi: - peritonita - infarct intestino-mezenteric - pancreatita acută - ocluzie intestinală - alte cauze de hemoperitoneu - cancer de col uterin (SE cervicală)	E

6 CONDUITĂ

	6.1 Tratamentul chirurgical al SE	
Standard	Medicii trebuie să respecte indicaţiile tratamentului chirurgical: - SE tubară ruptă, în special la paciente instabile hemodinamic şi/sau - lipsa complianţei sau contraindicaţia tratamentului medical şi/sau - eşecul tratamentului medical şi/sau - beta-hCG peste 3000 UI/L înainte de tratament şi/sau - masă anexială >/= 3.5 cm şi/sau - activitate cardiacă embrionară evidenţiată ecografic ectopic (1, 2)	E

6.1.1 Tratamentul chirurgical al SE tubare necomplicate

Recomandare	Se recomandă medicului, să aleagă modalitatea abordului chirurgical (laparoscopie sau laparotomie) în funcţie de experienţa sa.	E
Recomandare	Se recomandă medicilor să practice abordul laparoscopic în locul laparotomiei, la pacientele hemodinamic stabile, ca tratament chirurgical de elecţie al SE tubare necomplicate.	A
Argumentare	Tehnica laparoscopică a fost asociată cu reducerea timpului intervenţiei chirurgicale, reducerea cantităţii de sânge pierdut intraoperator, consum de analgezice mai redus, durată de spitalizare mai mică. (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)	Ia

6.1.2 Tratamentul chirurgical al SE tubare complicate

Standard	Medicul trebuie să ţină cont de existenţa următorilor factori de risc pentru ruptura tubară în diagnosticul formelor complicate de SE tubare: - lipsa utilizării unei metode contraceptive (OR 1.7 [1.0 - 3.3]) - istoric de afectare tubară sau sterilitate (OR 1.6 [0.9 - 2.7]) - tratament de stimulare ovariană (OR 2.5 [1.1 - 5.6]) - beta-hCG peste 10000 UI/L, cu suspiciune de SE (OR 2.9 [1.5 - 5.6])	B
Argumentare	Identificarea precoce a acestor factori de risc poate face posibilă stabilirea pacientelor care nu pot beneficia de conduita non-chirurgicală a SE. (1)	IIb

6.1.2.1 Măsuri imediate în SE complicată

Standard	Medicul trebuie să asigure reanimarea eventuală şi transportul pacientei la o unitate abilitată în managementul SE prin următoarele măsuri: - asigurarea unei linii de perfuzie endovenoasă care să permită administrarea medicaţiei şi echilibrarea volemică a pacientei - monitorizarea pacientei în condiţii de securitate până la eventuala sa rezolvare chirurgicală - poziţionarea pacientei în decubit dorsal - transferarea pacientei într-o clinică/secţie de ginecologie	E
Standard	Medicul nu trebuie să indice tratamentul medical al SE tubare sau heterotopice, în cazul pacientelor cu semne ale şocului hipovolemic. (9)	C
Argumentare	Scopul alegerii metodei terapeutice este acela de a stopa continuarea hemoragiei. (9, 10) Abordul laparoscopic, în condiţiile unui hemoperitoneu trebuie efectuat de medicii operatori cu experienţă în acest domeniu. (10)	IV
Standard	La pacientele hemodinamic instabile medicul trebuie să practice cea mai rapidă metodă terapeutică a SE tubare, în cele mai multe cazuri aceasta fiind laparotomia.	C
Argumentare	Scopul alegerii metodei terapeutice este acela de a realiza hemostaza cât mai rapid.(9)	IV

6.1.2.2 Salpingectomia

Recomandare	Se recomandă medicului, practicarea salpingectomiei în următoarele situaţii: - trompa este compromisă - hemoragia este incontrolabilă - SE este recurentă pe aceeaşi trompă - sarcina tubară este > 5 cm - trompa contralaterală absentă sau patologică	B
Argumentare	În aceste cazuri, şansa obţinerii unei funcţionalităţi tubare normale postoperator este redusă. (11, 12, 13, 14) La paciente cu trompa contralaterală absentă sau patologică rata redusă a sarcinilor după salpingotomie ca şi necesitatea de monitorizare postoperatorie şi de tratament pentru trofoblastul persistent, susţin practicarea salpingectomiei. (11, 12, 13, 14)	IIa

6.1.2.3 Salpingotomia laparoscopică

Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze salpingotomia laparoscopică ca tratament primar în cazul SE tubare ce se asociază cu trompă contralaterală patologică şi există dorinţa de păstrare a fertilităţii.	B
Argumentare	Câteva studii de cohortă arată o incidenţă mai mare a unei sarcini consecutive intrauterine în cazul practicării salpingotomiei laparoscopice comparativ cu salpingectomia laparoscopică. (11, 12, 13, 14)	IIa
Standard	În cazul practicării salpingotomiei laparoscopice, medicul trebuie să conştientizeze preoperator pacienta asupra riscului recidivei SE tubare.	E

6.1.3 Tratamentul chirurgical al sarcinii cervicale

Opţiune	La paciente stabile hemodinamic medicul poate practica chiuretajul uterin ca metodă de tratament.	E
> Opţiune	Preoperator medicul poate practica ligatura arterelor cervicale sau embolizarea arterelor uterine.	
> Recomandare	Postoperator se recomandă medicului plasarea intracervicală a unui cateter cu balonaş ca şi metodă de tamponament local.	E
>> Standard	Medicul trebuie să practice histerectomia de necesitate dacă nu poate fi realizată hemostaza prin tamponament local.	E
Opţiune	Medicul poate alege ca metodă de tratament histerectomia în următoarele situaţii: - paciente instabile hemodinamic - paciente care şi-au încheiat planificarea familială	E

6.1.4 Tratamentul chirurgical al sarcinii heterotopice

Recomandare	Se recomandă medicului practicarea salpingectomiei pe cale laparoscopică în cazul stabilirii diagnosticului de sarcină heterotopică la paciente hemodinamic stabile.	E
> Opţiune	Dacă nu se constată ruptura tubară medicul poate injecta local în sacul ovular soluţie de clorură de potasiu.	E
Argumentare	Injectarea clorurii de potasiu poate fi practicată prin ghidaj ecografic, evitându-se astfel intervenţia chirurgicală.	
Standard	La pacientele hemodinamic instabile medicul trebuie să practice cea mai rapidă metodă terapeutică, în cele mai multe cazuri aceasta fiind laparotomia.	C
Argumentare	Scopul alegerii metodei terapeutice este acela de a realiza hemostaza cât mai rapid. (9)	IV

6.2 Tratamentul medical al SE tubare şi cervicale

Recomandare	Se recomandă medicului să ofere alternativa tratamentului medical tuturor pacientelor eligibile.	E
Recomandare	În cazul oferirii tratamentului medical al SE tubare şi cervicale, se recomandă medicului ca acesta să fie iniţiat în spital şi efectuat doar în condiţii de monitorizare a cazului.	E
Opţiune	În cazul SE tubare medicul poate trata medical pacientele în ambulator, atunci când este posibil.	A
Argumentare	Conduita medicală şi urmărirea pacientei în condiţii de ambulator se asociază cu o reducere a costurilor de tratament. (1, 15)	Ib
Standard	În cazul oferirii tratamentului medical, medicul trebuie să obţină consimţământul informat (în scris) al pacientelor după informarea lor despre: - efectele adverse caracteristice Methotrexatum-ului, consecutive tratamentului - efectul teratogen al Methotrexatum-ului - posibilitatea apariţiei durerii abdominale, sângerării vaginale sau spotting-ului - posibilitatea unui tratament chirurgical ulterior	E
Standard	Pacienta trebuie instruită de către medicul curant să se prezinte de urgenţă la spital în următoarele situaţii: - dureri abdominale instalată brusc - accentuarea unei dureri abdominale preexistente - sângerare vaginală abundentă - lipotimie sau tahicardie	E
Standard	Tratamentul medical trebuie indicat/utilizat de către medic în formele necomplicate de SE tubare şi cervicale când sunt îndeplinite concomitent următoarele criterii: - pacienta hemodinamic stabilă - pacienta compliantă la monitorizarea postterapeutică - pacienta doreşte păstrarea fertilităţii - pacienta fără contraindicaţii la administrarea de Methotrexatum - hemoleucogramă, trombocite, funcţie hepatică, funcţie renală - valori normale înaintea debutului tratamentului - beta-hCG seric < 3000 mUI/mL (sau > 3000 dacă pacienta solicită Methotrexatum) - dimensiunea masei anexiale < 3,5 cm - fără activitate cardiacă embrionară ectopică la EEV (3, 16)	B
Argumentare	Prezenţa activităţii cardiace embrionare este asociată cu o şansă de succes scăzută a tratamentului medical.	IIa

	(3, 16)	
Standard	Medicul trebuie să respecte contraindicaţiile administrării Methotrexatum-ului, doză unică: - Contraindicaţie absolută: - sarcina heterotopică - Contraindicaţii relative: - beta-hCG seric peste 3000 iu/l - masă anexială >/= 3.5 cm - Contraindicaţii specifice administrării Methotrexatum-ului (vezi anexa 3)	E
Standard	Tratamentul medical trebuie folosit doar la paciente compliante/definite prin respectarea următoarelor criterii: - abstinenţă alcool - se contraindică vitaminele cu Acidum Folinicum până la resorbţia SE tubare şi cervicale - se contraindică antiinflamatoarele nesteroidiene - hidratare suficientă - care va urma o metodă de contracepţie eficientă 3 luni după administrarea de Methotrexatum	B
Argumentare	Contracepţia eficientă trebuie urmată datorită posibilului risc teratogen. (3, 16)	IIa
Standard	Medicul trebuie să obţină consimţământul informat al pacientelor care îndeplinesc parţial criteriile de eligibilitate asupra: - riscului vital pe care şi-l asumă - posibilităţii unui tratament chirurgical ulterior şi/sau a unui tratament medical ambulatoriu - necesităţii monitorizării lor stricte în scopul depistării semnelor de alarmă - efectelor adverse consecutive tratamentului	E
Opţiune	Medicul poate opta pentru administrarea tratamentului cu Methotrexatum: - cu doză unică - cu doze multiple (vezi anexa 3)	E
Opţiune	Medicul poate să indice regimul cu doze multiple când: - sarcină este cornuală - sarcină este cervicală - activitatea cordului fetal este prezentă - beta-hCG > 3500 UI/L (17, 18, 19)	E
Opţiune	În cazul unei sarcini cervicale medicul poate administra local intraovular Methotrexatum sau soluţie de clorură de potasiu.	E
	6.3 Expectativa	
Opţiune	Conduita expectativă (vezi capitolul Urmărire şi monitorizare) determinată de un dubiu diagnostic, poate fi opţiunea medicului atunci când sunt îndeplinite concomitent următoarele criterii: - paciente clinic stabile - simptome minime sau asimptomatice - sarcină cu localizare necunoscută sau semne ecografice indirecte de SE tubară - cu un nivel descrescător de beta-hCG seric, iniţial < 1000 UI/L - lichid în Douglas < 100 ml	B
Argumentare	Conduita expectativă trebuie aleasă în cazuri în care implică riscuri reduse pentru pacientă. Rata de succes creşte atunci când nivelul iniţial al beta-hCG seric este < 1000 UI/L şi în Douglas există mai puţin de 100 ml lichid. (3)	III
	6.4 Profilaxia izoimunizării în sistemul Rh	
Standard	La toate pacientele Rh negative, fără izoimunizare, cu SE confirmată medicul trebuie să recomande administrarea de imunoglobulină anti-D. (vezi Ghidul Clinic privind Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh)	E
	6.5 Profilaxia antibiotică	
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze profilaxia antibiotică în cazul tratamentului chirurgical al SE, la pacientele cu risc intermediar sau crescut de endocardită infecţioasă (vezi Ghidul Clinic privind Profilaxia antibiotică în obstetrică şi ginecologie).	E

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Evoluţia pacientelor cu SE tratate medical sau expectativ trebuie monitorizată de către medicul curant, săptămânal: - prin dozarea beta-hCG (până ce nivelul beta-hCG seric < 20 UI/L) şi - ecografie transvaginală	B

Argumentare	S-au raportat cazuri de ruptură tubară la niveluri scăzute de beta-hCG. (1)	III
	7.1 Monitorizarea pacientelor cu SE tratate medical	
Standard	Medicul trebuie să monitorizeze apariţia semnelor de alarmă după administrarea tratamentului medical: - creşterea beta-hCG seric în următoarele 3 zile de la administrare - pelvialgiile moderat-uşoare, de scurtă durată - pelvialgiile severe indiferent de modificările concentraţiei beta-hCG (pot fi rezultatul unui avort tubar sau al formării unui hematom cu distensia tubei) - sângerarea vaginală în cazul SE cervicale - instabilitatea hemodinamică - concentraţia beta-hCG nu scade cu mai mult de 15% între ziua a 4-a şi ziua a 7-a de la administrare - creşterea sau menţinerea în platou a concentraţiei beta-hCG după prima săptămâna de tratament (12)	E
Standard	Medicul trebuie să monitorizeze îndeaproape pacientele cu durere pelvină, hemodinamic stabile.	B
Argumentare	Nu se poate exclude posibilitatea rupturii tubare, pe baza scăderii concentraţiei beta-hCG după terapia medicamentoasă. (3)	IIa
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice reinternarea pentru monitorizare şi evaluare ecografică endovaginală după terapia cu Methotrexatum, a pacientelor tratate în ambulatoriu, cu durere pelvină persistentă.	E
Standard	Medicul trebuie să monitorizeze după tratamentul medical cu Metotrexatum, apariţia efectelor secundare: (4, 5) - stomatită - greţuri, vărsături - fotosensibilitate - creşterea transaminazelor - gastrită, enterită, dermatită - pneumopatie - neutropenie - alopecie - stare febrilă	E
	7.2 Monitorizarea pacientelor cu SE tratate expectativ	
Standard	În cazul conduitei expectative medicul trebuie să monitorizeze pacienta prin: - determinare în dinamică a beta-hCG de 2 ori pe săptămână - ecografie transvaginală săptămânală	B
Argumentare	Acest protocol de monitorizare va urmări reducerea nivelului beta-hCG cu cel puţin 50% ca şi reducerea în dimensiuni a formaţiunii anexiale în următoarele 7 zile. (1)	III
Standard	În cazul conduitei expectative medicul va indica determinarea beta-hCG seric în dinamică până ce nivelul beta-hCG < 20 UI/L.	C
Argumentare	Se descriu cazuri de ruptură tubară la nivele scăzute ale beta-hCG. (6)	III
Standard	În cazul conduitei expectative, determinată de un dubiu diagnostic, medicul trebuie să intervină dacă: - apare simptomatologia SE tubară - dacă nivelul beta-hCG seric se ridică deasupra zonei discriminatorii (2000 UI/L) - dacă nivelul beta-hCG seric se menţine la aceeaşi valoare	B
Argumentare	Apariţia simptomatologiei SE sau menţinerea valorii beta-hCG peste nivelul zonei discriminatorii susţin diagnosticul de SE şi impun o atitudine activă. (7, 8)	III

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Standard	Fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul SE îşi va redacta protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Unităţile medicale trebuie să aibă la dispoziţie protocoale de tratament şi monitorizare după tratament, pentru utilizarea Methotrexatum-ului în tratamentul SE tubare şi cervicale.	E
Standard	SE trebuie considerată ca fiind o urgenţă medico-chirurgicală.	E
Recomandare	Se recomandă ca împreună cu medicul şef de secţie, medicul curant să elaboreze un plan de conduită.	E
Standard	Medicii trebuie să aleagă planul de conduită ţinând cont şi de opţiunea pacientei.	E

Standard	Medicul trebuie să consilieze pacienta referitor la monitorizarea tratamentului, prognostic, riscuri, beneficii la fiecare din posibilităţile terapeutice.	E
Standard	Medicul trebuie să consemneze opţiunea pacientei, în documentele medicale (foaia de observaţie, registru de consultaţii), sub semnătura acesteia.	E
Standard	Consimţământul informat trebuie obţinut de medic, înaintea adoptării tratamentului.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Yao, M, Tulandi, T. Current status of surgical and non-surgical treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1997; 67:421.
2. Murray, H, Baakdah, H, Bardell, T, Tulandi, T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ 2005; 173:905.
3. Kamwendo, F, Forslin, L, Bodin, L, Danielsson, D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect 2000; 76:28.

Evaluare şi diagnostic

1. Job-Spira, N, Fernandez, H, Bouyer, J, et al. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:938.
2. Condous, G, Okaro, E, Khalid, A, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. Hum Reprod 2005; 20:1404.
3. Shalev, E, Yarom, I, Bustan, M, et al. Transvaginal sonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. Fertil Steril 1998; 69:62.
4. Brown, DL, Doubilet, PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. J Ultrasound Med 1994; 13:259.
5. Bradley, WG, Fiske, CE, Filly, RA. The double sac sign of early intrauterine pregnancy: use in exclusion of ectopic pregnancy. Radiology 1982; 143:223.
6. Goldstein, SR, Snyder, JR, Watson, C, Danon, M. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. Obstet Gynecol 1988; 72:200.
7. Banerjee, S, Aslam, N, Zosmer, N, et al. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 14:231.
8. Dart, RG, Burke, G, Dart, L. Subclassification of indeterminate pelvic ultrasonography: Prospective evaluation of the risk of ectopic pregnancy. Ann Emerg Med 2002; 39:382.
9. Ramakrishnan, K, Scheid, DC. Ectopic pregnancy: Forget the "classic presentation" if you want to catch it sooner: A new algorithm to improve detection. Journal of Family Practice 2006; 55:388.
10. Reece, EA, Petrie, RH, Sirmans, MF, et al. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. Am J Obstet Gynecol 1983; 146:323.
11. Tal, J, Haddad, S, Gordon, N, Timor-Tritsch, I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. Fertil Steril 1996; 66:1.
12. Rulin M. Is salpingostomy the surgical treatment of choice for unruptured tubal pregnancy? Obstet Gynecol 1995; 86:1010-3.
13. Yao, M, Tulandi, T. Current status of surgical and non-surgical treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1997; 67:421.
14. Tulandi, T. Current protocol for ectopic pregnancy. Contemp Obstet Gynecol 1999; 44:42.
15. Pellerito, JS, Taylor, KJ, Quedens-Case, C, Hammers, LW. Ectopic pregnancy: evaluation with endovaginal color flow imaging. Radiology 1992; 183:407.
16. Kirchler, HC, Seebacher, S, Alge, AA, Muller-Holzner, E. Early diagnosis of tubal pregnancy: changes in tubal blood flow evaluated by endovaginal color Doppler sonography. Obstet Gynecol 1993; 82:561.
17. Silva, C, Sammel, MD, Zhou, L, et al. Human Chorionic Gonadotropin Profile for Women With Ectopic Pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 107:605.
18. Kadar, N, DeVore, G, Romero, R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1981; 58:156.
19. Rotmensch, S, Cole, LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations [published erratum appears in Lancet 2000 Aug 12; 356(9229):600]. Lancet 2000; 355:712.
20. Cole, LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. Gynecol Oncol 1998; 71:325.
21. Olsen, TG, Hubert, PR, Nycum, LR. Falsely elevated human chorionic gonadotropin leading to unnecessary therapy. Obstet Gynecol 2001; 98:843.
22. Cacciatore B, Korhonen J, Stenman U, Ylostolalo P. Transvaginal sonography and serum hCG in monitoring of presumed ectopic pregnancies selected for expectant management. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5:297-300.
23. Atri M, Chow C, Kintzen G et al. Expectant management of ectopic pregnancies: clinical and sonographic predictors. Am J Roentgenol 2001; 176:123-7.
24. Cacciatore B, Stenman U, Ylostolalo P. Diagnostic of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 iu/l (IRP) Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:904-8.

25. Ankum W, Hajenius P, Schrevel I, Van der Veen F. Management of suspected ectopic pregnancy: impact of new diagnostic tools in 686 consecutive cases. J Reprod Med 1996; 41:724-8.
26. Mol B, Van der Veen F. Role of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. Fertil steril 1998; 70:594-5.
27. Murray, H, Baakdah, H, Bardell, T, Tulandi, T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ 2005; 173:905.
28. Mol, BW, Lijmer, JG, Ankum, WM, et al. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. Hum Reprod 1998; 13:3220.
29. McCord, ML, Muram, D, Buster, JE, et al. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. Fertil Steril 1996; 66:513.

Conduită

1. 1. Yao, M, Tulandi, T. Current status of surgical and non-surgical treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1997; 67:421.
2. 2. Reece, EA, Petrie, RH, Sirmans, MF, et al. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. Am J Obstet Gynecol 1983; 146:323.
3. 3. Yao, M, Tulandi, T. Current status of surgical and non-surgical treatment of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1997; 67:421.
4. Murray, H, Baakdah, H, Bardell, T, Tulandi, T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. CMAJ 2005; 173:905.
5. Kamwendo, F, Forslin, L, Bodin, L, Danielsson, D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. Sex Transm Infect 2000; 76:28.
6. Job-Spira, N, Fernandez, H, Bouyer, J, et al. Ruptured tubal ectopic pregnancy: risk factors and reproductive outcome: results of a population-based study in France. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:938.
7. Condous, G, Okaro, E, Khalid, A, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. Hum Reprod 2005; 20:1404.
8. Shalev, E, Yarom, I, Bustan, M, et al. Transvaginal sonography as the ultimate diagnostic tool for the management of ectopic pregnancy: experience with 840 cases. Fertil Steril 1998; 69:62.
9. Brown, DL, Doubilet, PM. Transvaginal sonography for diagnosing ectopic pregnancy: positivity criteria and performance characteristics. J Ultrasound Med 1994; 13:259.
10. Bradley, WG, Fiske, CE, Filly, RA. The double sac sign of early intrauterine pregnancy: use in exclusion of ectopic pregnancy. Radiology 1982; 143:223.
11. Goldstein, SR, Snyder, JR, Watson, C, Danon, M. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. Obstet Gynecol 1988; 72:200.
12. Banerjee, S, Aslam, N, Zosmer, N, et al. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 14:231.
13. Dart, RG, Burke, G, Dart, L. Subclassification of indeterminate pelvic ultrasonography: Prospective evaluation of the risk of ectopic pregnancy. Ann Emerg Med 2002; 39:382.
14. Ramakrishnan, K, Scheid, DC. Ectopic pregnancy: Forget the "classic presentation" if you want to catch it sooner: A new algorithm to improve detection. Journal of Family Practice 2006; 55:388.
15. Reece, EA, Petrie, RH, Sirmans, MF, et al. Combined intrauterine and extrauterine gestations: a review. Am J Obstet Gynecol 1983; 146:323.
16. Tal, J, Haddad, S, Gordon, N, Timor-Tritsch, I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. Fertil Steril 1996; 66:1.
17. Rulin M. Is salpingostomy the surgical treatment of choice for unruptured tubal pregnancy? Obstet Gynecol 1995; 86:1010-3.
18. Tulandi, T. Current protocol for ectopic pregnancy. Contemp Obstet Gynecol 1999; 44:42.
19. Pellerito, JS, Taylor, KJ, Quedens-Case, C, Hammers, LW. Ectopic pregnancy: evaluation with endovaginal color flow imaging. Radiology 1992; 183:407.

Urmărire şi monitorizare

1. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The management of tubal pregnancy. Guideline No. 21. London: RCOG Press; 2004.
2. ACOG. Medical management of tubal pregnancy. Practice bulletin No. 3 2005
3. Lipscomb, GH, Puckett, KJ, Bran, D, Ling, FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93:590.
4. Lipscomb G, Bran D, McCord M, et al. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single dose Methotrexat. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:1354-8.
5. Lipscomb G, Puckett K, Bran D. et al. management of separation pain after single dose Methotrexat therapy for ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1999; 93:590-3.
6. Tulandi T, Hemmings R, Khalifa F. Rupture of ectopic pregnancy in women with low and declining serum beta-human-chorionic-gonadotrophin concentrations. Fertil Steril 1991; 56:786-7.
7. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N et al. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 14:231-6.
8. Hajenius P, Mol B, Ankum W et al. Suspected ectopic pregnancy: expectant management in patients with negative sonographic findings and low serum beta hCG concentration. Early Pregnancy 1995; 1:258-62.

ANEXE

6.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
6.2 Medicamente utilizate în tratamentul SE

6.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

6.2 Medicamente utilizate în tratamentul SE

Numele medicamentului	Methotrexatum
Doza (regim) pentru SE	- Doză unică - cel mai frecvent folosit: Methotrexatum, 50 mg/mp i.m.; repetarea dozei, dacă în ziua 7 beta-hCG nu a scăzut cu peste 15% faţă de ziua 4 (1) - Doze multiple: Methotrexatum, 1 mg/kg i.m., o dată la 2 zile (zilele 1, 3, 5, 7) + Calcii folinas/acidum folinicum 6.0 mg i.m. sau 7.5 mg p.o. o dată la 2 zile (30 ore după injecţia de Methotrexatum) - zilele 2, 4, 6, 8; continuă până beta-hCG scade >/= 15% în 48 de ore SAU se administrează în total 4 doze de Methotrexatum (2)
Contraindicaţii	Alăptare, imunodeficienţa, boala pulmonară activă, ulcer gastric, afectare hepatică renală sau

	hematologică semnificativă, hipersensibilitate la metotrexat. (1, 3)
Interacţiuni	- Riscul toxicităţii methotrexatului creşte odată cu administrarea concomitentă de salicilaţi, fenitoină, probenecid şi sulfonamide. - Methotrexatul scade nivelul seric şi efectul terapeutic al digoxinei în cazul administrării simultane.
Sarcină	Categoria D
Monitorizare - Doză unică	- beta-hCG în zilele 4 şi 7, apoi săptămânal până la o concentraţie de 10 - 15 iu/l - Hemoleucogramă, grup sangvin şi Rh, trombocite şi enzime hepatice, funcţie renală - înaintea debutului tratamentului - Examinarea ecografică săptămânală
- Doză multiplă	- beta-hCG în zilele 4 şi 7, apoi săptămânal până la o concentraţie de 10 - 15 iu/l - Hemoleucogramă, grup sangvin şi Rh, trombocite, enzime hepatice, funcţie renală - înaintea debutului tratamentului - Examinarea ecografică săptămânală

ANEXA 7

Dezlipirea prematură de placentă normal inserată

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Suspiciunea de DPPNI
5.2 Diagnosticul pozitiv al DPPNI
5.3 Evaluarea consecinţelor DPPNI
5.4 Diagnosticul diferenţial al DPPNI
6 Conduită
6.1 Conduita în cazul formelor uşoare de DPPNI
6.1.1 Conduita expectativă
6.2 Conduita în cazul formelor moderate şi severe de DPPNI
6.2.1 Conduita medicală de urgenţă
6.2.2 Conduita obstetricală - naşterea
6.3 Conduita în cazul unei sarcini cu antecedente de DPPNI
7 Urmărire şi monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
7.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar
Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte
Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor
Dr. Gabriela Caracostea

Membri
Şef de lucrări Dr. Daniel Mureşan
Şef de lucrări Dr. Gheorghe Cruciat
Preparator Dr. Kovacs Tunde

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Decebal Hudiţă
Profesor Dr. Bela Szabo
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

CID	Coagulare intravasculară diseminată
CTG	Cardiotocografie
dl	Decilitru
DPPNI	Dezlipirea prematură de placentă normal inserată
mg	Miligrame
ml	Mililitri
mmc	Milimetri cubi
mm Hg	Milimetri coloană de mercur
OG	Obstetrică-ginecologie
TA	Tensiune arterială

1 INTRODUCERE

Dezlipirea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) reprezintă separarea prematură a unei placente normal implantate, după 26 de săptămâni de amenoree, dar înainte de naşterea fătului. DPPNI complică aproximativ 1% din naşteri, incidenţa sa fiind în creştere. (1)

O treime din cazurile de hemoragie antepartum se datorează acestei patologii. (2, 3)

Precocitatea diagnosticului influenţează semnificativ prognosticul matern şi fetal. Mortalitatea perinatală, întârzierea de creştere intrauterină şi prematuritatea sunt principalele complicaţii fetale. Morbiditatea şi mortalitatea maternă se datorează importanţei hemoragiei sau/şi asocierii coagulării intravasculare diseminate (CID).

DPPNI poate fi parţială sau totală. Conform clasificării lui Sexton, în funcţie de suprafaţa placentară afectată, DPPNI prezintă următoarele forme clinice:

- Gradul 0 - diagnostic retrospectiv de DPPNI
- Gradul 1 - forma uşoară, decolarea interesează sub 1/6 din suprafaţa placentară
- Gradul 2 - forma moderată, decolarea interesează 1/6 - 1/2 din suprafaţa placentară
- Gradul 3 - forma severă, decolarea interesează peste 1/2 din suprafaţa placentară

Clasificarea de mai sus, dificil uneori de aplicat în practica curentă, este importantă în aprecierea riscului de morbiditate/mortalitate materno-fetală şi în stabilirea conduitei obstetricale. (2)

2 SCOP

Obiectivul acestui ghid este de a standardiza conduita în cazul DPPNI pentru a îmbunătăţi prognosticul matern şi fetal.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în DPPNI, se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicina de urgenţă, terapie intensivă, neonatologie) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pentru prezentul ghid au fost revizuite Cochrane Library 2006 vol. 4, bazele de date Medline şi Ovid între anii 1970 - 2006. Nu au fost identificate trialuri clinice randomizate sau metaanalize privind DPPNI. Majoritatea publicaţiilor sunt studii retrospective, studii de caz şi revizuiri sistematice.

Cuvintele cheie utilizate au fost: abruptio placentae, hemoragie antepartum.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Mamaia în perioada 11 - 13 mai 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru conduita în DPPNI a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
Standard        | Medicul trebuie să suspecteze diagnosticul de DPPNI în  A
                | principal pe criterii clinice.
Argumentare       Examenul ecografic obstetrical şi testele de laborator| Ia
                  (vezi mai jos) pot fi utilizate în susţinerea         |
                  diagnosticului. (1)                                   |

Standard        | Medicul trebuie să evalueze statusul matern şi fetal.   E
Argumentare       Evaluarea statusului matern se efectuează prin:       |
                  - examen clinic                                       |
                  - examen ecografic obstetrical                        |
                  - teste de laborator                                  |
                  Evaluarea statusului fetal se efectuează prin:        |
                  - examen clinic - ascultarea BCF                      |
                  - examen ecografic obstetrical                        |
                  - examen cardiotocografic (vezi cap. Monitorizare şi  |
                    urmărire)                                           |

                  5.1 Suspiciunea de DPPNI

Standard        | Medicul trebuie să ridice suspiciunea diagnosticului    E
                | de DPPNI, în prezenţa unora din următoarelor semne şi
                | simptome:
                | - sângerare vaginală
                | - durere abdominală
                | - dureri lombare în localizările posterioare ale
                |   placentei
                | - contracţii uterine dureroase
                |   (hipertonie/hiperkinezie)
                | - tonus uterin crescut (tetanie uterină, "uter de
                |   lemn")
                | - modificări ale stării generale materne (semne
                |   clinice ale şocului hemoragic)
                | - traseu cardiotocografic (CTG) de alarmă

Standard        | În absenţa sângerării vaginale medicul trebuie să nu    A
                | exclude DPPNI.
Argumentare       Trebuie luat în considerare hematomul retroplacentar  | Ia
                  neexteriorizat pe cale vaginală. (1)                  |

                  5.2 Diagnosticul pozitiv al DPPNI

Standard        | În diagnosticul formelor uşoare de DPPNI medicul        E
                | trebuie să ţină seama de prezenţa următorului tablou
                | clinic:
                | - sângerare vaginală absentă sau redusă, uneori
                |   recurentă
                | - tonus uterin moderat crescut
                | - TA şi pulsul matern cu valori normale
                | - coagulopatie absentă
                | - făt viu
                | - traseu cardiotocografic normal sau de alarmă

Standard        | În diagnosticul formelor moderate sau severe de DPPNI   E
                | medicul trebuie să ţină seama de prezenţa următorului
                | tablou clinic:
                | - sângerare vaginală prezentă (uneori sângerare
                |   importantă) sau absentă
                | - hipertonie uterină ("uter de lemn")
                | - hipotensiune, tahicardie sau şoc hipovolemic
                | - hipofibrinogenemie (50 - 250 mg/dl) sau CID
                | - status fetal:
                | - făt viu cu traseu CTG de alarmă
```

	sau - deces in utero	
> Recomandare	În susţinerea diagnosticului DPPNI se recomandă medicului să utilizeze următoarele investigaţii paraclinice: - examenul ecografic obstetrical - teste de laborator pentru susţinerea diagnosticului de coagulopatie: - hemoglobină - hematocrit - număr de trombocite - fibrinogenemie - timp de protrombină - timp de tromboplastină parţial activată - produși de degradare ai fibrinei	A
Argumentare	Diagnosticul DPPNI este în principal un diagnostic clinic determinat de existenţa tabloului clinic descris mai sus și confirmat de evidenţierea post-partum a hematomului retroplacentar. (1)	Ia
>> Recomandare	În cazul unei examinări ecografice ce găsește aspecte normale, se recomandă medicului să nu excludă diagnosticul DPPNI. (2)	E
	5.3 Evaluarea consecinţelor DPPNI	
Standard	Indiferent de prezenţa sau absenţa sângerării vaginale, medicul trebuie să evalueze clinic și biologic pacienta în scopul aprecierii: - statusului hemodinamic matern prin: - determinarea TA și a frecvenţei cardiace materne - importanţei hemoragiei - apariţiei complicaţiilor materne (șoc hemoragic, CID, insuficienţă renală, insuficienţă hepatică)	A
Argumentare	Riscul matern major imediat este instalarea șocului hemoragic. Afectarea renală survine ulterior prin apariţia necrozei tubulare sau corticale acute. (1)	Ia
> Recomandare	Se recomandă medicului a avea în vedere valorile TA și hematocritul pot fi normale la paciente hipertensive cu sângerare acută.	A
> Argumentare	Valorile normale ale TA și a hematocritului pot indica un fals status matern normal în cazul unei hemoragii importante la o pacientă hipertensivă. (3)	Ia
Recomandare	În evaluarea iniţială a statusului matern se recomandă ca medicul să indice determinarea următoarelor teste de laborator: - hemoglobinei - hematocritului - număr de trombocite - fibrinogenemiei - timpului de protrombină - timpului de tromboplastină parţial activată - grupului sangvin și Rh-ului - produși de degradare fibrină	E
> Recomandare	Se recomandă medicului a avea în vedere că fibrinogenul < 200 mg/dl și trombocitopenia (< 100 000/mmc) sunt înalt sugestive pentru o formă severă de DPPNI.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să indice monitorizarea cardiotocografică.	E
Argumentare	Lipsa reactivităţii, tahicardia fetală, decelerațiile tardive sau traseul sinusoidal reprezintă semne de alarmă datorate anemiei sau hipoxiei fetale.	
	5.4 Diagnosticul diferenţial al DPPNI	
Standard	Medicul trebuie să efectueze diagnosticul diferenţial al DPPNI cu următoarele entităţi: - placenta praevia - travaliul declanșat - ruptura uterină - vasa praevia - neoplasm cervico-vaginal - hidramnios acut - apendicita acută - chist ovarian torsionat	E
Standard	Înainte de transferul la o unitate de nivel superior, în cazul maternităţilor în care nu poate fi asigurată evaluarea paraclinică materno-fetală, medicul trebuie: - să evalueze prin criterii clinice și dacă este posibil și prin investigaţii de laborator statusul hemodinamic matern și importanţa hemoragiei - să evalueze prin criterii clinice statusul fetal	E

6 CONDUITĂ

Standard	Tratamentul trebuie să vizeze următoarele obiective: - tratamentul șocului hemoragic și a altor complicații materne - nașterea	E
> Standard	În cazul maternităților în care nu pot fi asigurate obiectivele de mai sus medicul trebuie să asigure reechilibrarea volemică maternă (vezi cap. 6.1.1).	E
>> Standard	În aceste cazuri, medicul trebuie să asigure transferul pacientei în condiții de urgență la cea mai apropiată unitate de nivel superior în următoarele condiții: - pacienta stabilă hemodinamic - acces venos dublu - asistență medicală pe timpul transferului	E

6.1 Conduita în cazul formelor ușoare de DPPNI

6.1.1 Conduita expectativă

Standard	Medicul trebuie să stabilească diagnosticul formei clinice a DPPNI conform criteriilor clinice (vezi cap. Evaluare și diagnostic).	E
Standard	Medicul trebuie să evalueze statusul matern și fetal prin investigații paraclinice (vezi cap. Evaluare și diagnostic).	
Standard	Medicul trebuie să spitalizeze gravida pentru o conduită expectativă după evaluarea statusului hemodinamic și al coagulogramei materne, ca și a statusului fetal.	B
Argumentare	Nu există un consens în ceea ce privește durata spitalizării în aceste situații. Pacienta poate rămâne internată până la dispariția sângerării dacă testele hematologice materne și cele de monitorizare fetală sunt normale. (4)	III

6.2 Conduita în cazul formelor moderate și severe de DPPNI

6.2.1 Conduita medicală de urgență

Standard	Medicul trebuie să indice imediat asigurarea unui acces venos dublu. (1)	E
Argumentare	Medicul trebuie să debuteze tratamentul concomitent cu evaluarea statusului hemodinamic matern și a statusului fetal (vezi cap. 5).	
Standard	Medicul trebuie să indice asigurarea urgentă a unei bune oxigenări fetale in utero prin: - poziționarea parturientei în decubit lateral stâng - oxigenoterapie - reechilibrare volemică maternă	E
Standard	În cazul hipovolemiei severe, în prezența sau absența șocului hemoragic, medicul trebuie să indice administrarea de: - oxigen - soluții cristaloide pentru corecția hipovolemiei și menținerea debitului urinar > 30 ml/oră - masă eritrocitară în caz de hemoragie persistentă sau anemie severă (hematocrit < 30%) - masă trombocitară la o trombocitopenie < 50 000/mmc - plasmă proaspătă congelată sau crioprecipitat la fibrinogenemie <= 100 mg/dl sau la timp de protrombină și timp de tromboplastină parțial activată prelungite peste 1,5 x valoarea normală (2, 3, 4, 5)	E
Standard	Medicul trebuie să nu indice administrarea de Heparinum în CID datorat DPPNI.	B
Argumentare	Nu există trialuri clinice controlate care să indice beneficiile utilizării de Heparinum în tratamentul CID asociat DPPNI. De asemenea, există o evidență restrânsă în ceea ce privește îmbunătățirea disfuncției de organ prin utilizarea de Heparinum. În plus, trebuie avut în vedere potențiala agravare a sângerării și efectul terapeutic redus al Heparinum-ului datorat nivelelor scăzute de antitrombină III. (6, 7)	III
Recomandare	Se recomandă medicului să practice ruptura artificială de membrane pentru scăderea presiunii intrauterine și a pasajului tromboplastinei tisulare în circulația maternă.	E

6.2.2 Conduita obstetricală - nașterea

Standard	În DPPNI moderată sau severă medicul trebuie să asigure finalizarea rapidă a sarcinii	A
Argumentare	În cazul tonusului uterin de peste 25 mm Hg, având în vedere scăderea oxigenării fetale, finalizarea rapidă a sarcinii este considerată tratamentul optim. (8)	Ia

> Standard	Medicul trebuie să indice calea de naştere şi momentul naşterii în funcţie de următorii parametri: - viabilitatea fetală - vârsta gestaţională - statusul matern (hipotensiune, CID, hemoragie) - dilatarea orificiului uterin - paritate	A
Argumentare	În cazul unui făt viabil alegerea căii de naştere are scopul de a minimaliza morbiditatea/mortalitatea materno-fetală. (8)	Ia
Standard	În cazul unui făt viabil medicul trebuie să practice operaţia cezariană în următoarele situaţii: - traseu cardiotocografic de alarmă - hemoragie maternă importantă (cu alterarea statusului hemodinamic matern) - CID - alte indicaţii obstetricale (2, 3)	E
> Opţiune	Medicul poate opta pentru operaţia cezariană şi în cazul feţilor prematuri.	E
Standard	În cazul morţii fetale in utero, medicul va practica operaţia cezariană în prezenţa următoarelor indicaţii materne: - hemoragie severă necontrolabilă prin tratament adecvat (transfuzie) - CID moderată sau severă - uter cicatricial cu iminenţă de ruptură uterină - refuzul matern de a accepta administrarea preparatelor de sânge - risc crescut hemoragic prin travaliu prelungit şi expulzie a fătului pe cale vaginală, comparativ cu operaţia cezariană	E
Standard	Concomitent cu practicarea operaţiei cezariene medicul trebuie să indice corectarea tulburărilor de coagulare. (8)	E
Argumentare	Corectarea tulburărilor de coagulare vizează: (8) - menţinerea fibrinogenului la o valoare de 150 - 200 mg/dl - menţinerea hematocritului >/= 30% - menţinerea numărului de trombocite >/= 50000/mmc	
Standard	În cazul operaţiei cezariene, medicul trebuie să o practice sub anestezie generală.	E
Argumentare	Anestezia generală permite un abord chirurgical rapid concomitent cu corectarea parametrilor hematologici.	
Opţiune	În cazul formelor severe de DPPNI, imposibilitatea asigurării hemostazei intraoperatorii poate impune medicului manevre chirurgicale adiţionale (vezi ghidul "Hemoragiile severe în Periodul III şi IV"): - ligatura arterelor uterine - ligatura arterelor iliace interne sau - histerectomia de necesitate	E
Standard	În prezenţa apoplexiei utero-placentare, medicul trebuie să individualizeze decizia de histerectomie totală.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să ia în considerare finalizarea naşterii pe cale vaginală în condiţii obstetricale favorabile, în absenţa suferinţei fetale sau în cazul morţii fetale in utero.	E
Standard	La paciente Rh negativ fără izoimunizare în sistem Rh, medicul trebuie să indice administrarea de imunoglobulina anti-D. (7)	E
	6.3 Conduita în cazul unei sarcini cu antecedente de DPPNI	

Recomandare	La pacientele cu DPPNI în antecedente se recomandă medicului a avea în vedere:
	- riscul de recurenţă la sarcina actuală
	- identificarea altor factori de risc pentru DPPNI
	  - hipertensiune arterială
	  - traumatism matern
	  - fumat, multiparitate
	  - fibrom uterin retroplacentar
	  - trombofilie ereditară sau dobândită
	  - consum de droguri (9)
		E

Recomandare	În cazul maternităţilor fără linie de gardă ATI, în condiţiile prezentării pentru naştere a unei paciente cu factori de risc pentru DPPNI, se recomandă medicului să indice transferul acesteia la cea mai apropiată unitate de nivel superior.	E
Recomandare	În cazul pacientelor cu antecedente de DPPNI se recomandă medicului ca la sarcina actuală să aleagă calea de naştere în funcţie de particularităţile	A

	obstetricale ale fiecărui caz.	
Argumentare	La pacientele cu DPPNI în antecedente există un risc crescut de întârziere de creştere intrauterină, naştere prematură şi de preeclampsie la o sarcină ulterioară. (8, 9)	Ia Ib

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul OG şi de medicul ATI trebuie să indice ca la pacienta aflată în postpartum-ul imediat să fie urmărite următoarele aspecte: - globul de siguranţă uterin - sângerarea vaginală - statusul hemodinamic matern - coagulograma în dinamică - parametri biologici utili în aprecierea disfuncţiei de organ	E
Standard	În cazul maternităţilor fără linie de gardă ATI, în condiţiile unei suspiciuni de DPPNI apărute pe parcursul monitorizării unui travaliu normal, medicul trebuie să indice transferul de urgenţă al pacientei în cea mai apropiată unitate de nivel superior.	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează managementul unei dezlipiri de placentă normal inserată să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Medicul trebuie să considere DPPNI o urgenţă obstetricală.	E
Standard	În cazul maternităţilor fără linie de gardă ATI, în condiţiile prezentării pentru naştere a unei paciente cu factori de risc pentru DPPNI, medicul care asigură transferul acesteia la cea mai apropiată unitate de nivel superior trebuie să consemneze în scris motivul transferului.	E
Standard	Medicul trebuie să anunţe şeful de secţie sau al gărzii, alţi medici OG disponibili, medicul neonatolog, medicul ATI, şi echipa formată va decide planul terapeutic, metodele de reanimare, momentul şi calea de naştere.	E
Standard	În cazul maternităţilor fără linie de gardă ATI, în condiţiile unei suspiciuni de DPPNI apărute pe parcursul monitorizării unui travaliu normal, medicul care asigură transferul de urgenţă al pacientei în cea mai apropiată unitate de nivel superior, trebuie să consemneze în scris motivul transferului în foaia de observaţie a pacientei.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Ananth, CV, Oyelese, Y, Yeo, L, et al. Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:191.
2. Sher G. A rational basis for the management of abruption placentae. J Reprod Med 1978; 21:123.
3. Clark, SL. Placentae Previa and Abruptio Placentae. In: Maternal Fetal Medicine, 4th ed, Creasy, RK, Resnik, R, (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania 1999. p. 624.

Evaluare şi diagnostic

1. Neilson JP. Interventions for treating placental abruption (Cochrane Rewiew). The Cochrane Library 2006, Issue 3
2. Nyberg, DA, Cyr, DR, Mack, LA, et al. Sonographic spectrum of placental abruption. AJR Am J Roentgenol 1987; 148:161.
3. Ananth, CV, Savitz, DA, Williams, MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 1996; 88:309.

Conduită

1. Chamberlain G, Steer P. ABC of labour care. Obstetric emergencies. BMJ 1999; 318:1342-5.
2. Sher, G. A rational basis for the management of abruptio placentae. J reprod Med 1978; 21:123.
3. Hurd, WW, Miodovnik, M, Hertzberg, V, Lavin, JP. Selective management of abruptio placentae: a prospective study. Obstet Gynecol 1983; 61:467.
4. Sholl, JS. Abruptio placentae: clinical management in nonacute cases. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:40.
5. Feinstein, DI. Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation: The role of Heparin therapy. Blood 1982; 60:284.
6. Feinstein, DI. Treatment of disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost 1988; 14:351.

7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Use of Anti-D Immunoglobulin for Rh Prophylaxis. Guideline No. 22. London: RCOG; 2002.
8. Neilson JP. Interventions for treating placental abruption (Cochrane Rewiew). The Cochrane Library 2006, Issue 3.
9. Rasmussen, S, Irgens, LM, Albrechtsen, S, Dalaker, K. Women with a history of placental abruption: when in a subsequent pregnancy should special surveillance for a recurrent placental abruption be initiated?. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:708.

Monitorizare şi urmărire

1. Neilson JP. Interventions for treating placental abruption (Cochrane Rewiew). The Cochrane Library 2006, Issue 3.

ANEXE

7.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

7.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

ANEXA 8

Ruptura prematură şi precoce de membrane

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Anamneza
5.2 Diagnosticul clinic
5.3 Diagnosticul paraclinic
5.4 Diagnosticul complicaţiilor RPmM şi RPcM
5.4.1 Diagnosticul corioamniotitei
5.4.1.1 Diagnosticul clinic de corioamniotită
5.4.1.2 Diagnosticul paraclinic al corioamniotitei
6 Conduită
6.1 RPcM
6.1.1 Etapizarea conduitei în cazul gravidelor internate cu RPcM
6.1.1.1 Evaluarea materno-fetală
6.1.1.2 Profilaxia cu antibiotice
6.1.1.3 Finalizarea sarcinii
6.2 RPmM
6.2.1 Etapizarea conduitei în cazul gravidelor internate cu RPmM
6.2.2 RPmM între 26 - 31 săptămâni de amenoree
6.2.2.1 Evaluarea materno-fetală
6.2.2.2 Monitorizarea materno-fetală
6.2.2.3 Profilaxia cu antibiotice (vezi 6.1.1.2)
6.2.2.4 Corticoterapia
6.2.2.5 Tocoliza
6.2.2.6 Transferul gravidei
6.2.2.7 Finalizarea sarcinii
6.2.3 RPmM între 32 - 34 săptămâni de amenoree
6.2.3.1 Evaluarea materno-fetală
6.2.3.2 Monitorizarea maternă şi fetală (vezi 6.2.1.2)
6.2.3.3 Profilaxia cu antibiotice (vezi 6.1.1.2)
6.2.3.4 Corticoterapia
6.2.3.5 Amniocenteza
6.2.3.6 Tocoliza
6.2.3.7 Transferul gravidei
6.2.3.8 Finalizarea sarcinii
6.2.4 RPmM între 34 - 37 săptămâni de amenoree
6.2.4.1 Evaluarea materno-fetală
6.2.4.2 Monitorizarea maternă şi fetală (vezi 6.2.1.2)
6.2.4.3 Profilaxia cu antibiotice (vezi 6.1.1.2)
6.2.4.4 Corticoterapia
6.2.4.5 Amniocenteza
6.2.4.6 Tocoliza (vezi 6.2.1.5)
6.2.4.7 Transferul gravidei
6.2.4.8 Finalizarea sarcinii
6.3 Conduita în cazul corioamniotitei
6.3.1 Obiectivele conduitei în cazul corioamniotitei
6.3.1.1 Conduită medicală
6.3.1.2 Conduită obstetricală
6.3.1.3 Operaţia cezariană în caz de corioamniotită
7 Urmărire şi monitorizare
7.1 Monitorizarea maternă antepartum
7.2 Monitorizarea maternă postpartum
7.3 Monitorizarea fetală
8 Aspecte administrative
8.1 Măsuri administrative generale
8.2 Măsuri administrative în caz de corioamniotită
9 Bibliografie
10 Anexe
8.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
8.2. Scorul Bishop
8.3. Medicaţia menţionată în ghid

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor
- Şef de lucrări Dr. Gheorghe Cruciat

Membri
- Şef de lucrări Dr. Daniel Mureşan
- Dr. Gabriela Caracostea
- Preparator Dr. Kovacs Tunde

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

- Profesor Dr. Decebal Hudiţă
- Profesor Dr. Bela Szabo

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

ATI	anestezie terapie intensivă
CA	corioamniotită
f	fiolă
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
Kg	kilogram
LA	lichid amniotic
mcg	milicentigram
mg	miligram
min	minut
mil	milioane
ml	mililitru
mUI	miliunităţi internaţionale
p.e.v	perfuzie endovenoasă
RCIU	retard de creştere intrauterină
RM	ruptură de membrane
RPcM	ruptură precoce de membrane
RPmM	ruptură prematură de membrane
UI	unităţi internaţionale

INTRODUCERE

Ruptură prematură de membrane (RPmM) - este definită ca ruperea membranelor la o vârstă gestaţională de peste 26 săptămâni de amenoree şi sub 37 săptămâni de amenoree complete, cu cel puţin o oră înainte de debutul travaliului. Afectează 2 - 3% din sarcini. (1, 2, 3)

Ruptură precoce de membrane (RPcM) - este definită ca ruperea membranelor la o vârstă gestaţională de peste 37 săptămâni complete de amenoree şi se produce cu cel puţin o oră înainte de debutul travaliului. Afectează 4 - 8% din sarcini. (1, 2, 3)

Frecvenţa ambelor forme este între 6 - 20% dintre totalul naşterilor. (1, 2, 3)

RPmM cauzează 40% din cazurile de prematuritate şi expune pacienta şi fătul în special la riscul patologiei infecţioase. (1)

Corioamniotita reprezintă din punct de vedere clinic procesul infecţios afectând conţinutul intrauterin pe parcursul sarcinii. Sunt utilizaţi termenii echivalenţi: "infecţie intraamniotică" sau "infecţia lichidului amniotic". Forma clinică afectează în jur de 1% din naşteri. (8) Incidenţa tuturor formelor de corioamniotită este cuprinsă între 13% şi 60%, fiind incluse aici toate formele: de la cele subclinice la cele manifeste. (5) CA determină creşterea morbidităţii şi mortalităţii materne şi fetale. (6)

Corioamniotita prezintă trei forme: (7)

- CA histologică caracterizată prin prezenţa markerilor inflamatori histologici la nivelul membranelor, placentei sau cordonului. Diagnosticul este precizat postpartum.
- CA bacteriologică este definită de prezenţa germenilor în lichidul amniotic sau la nivelul membranelor, placentei sau cordonului. Diagnosticul se poate preciza intra sau postnatal.
- CA clinică se asociază cu prezenţa semnelor şi simptomelor precum şi a modificărilor biologice caracteristice.

SCOP

Obiectivul ghidului este de a standardiza diagnosticul şi conduita în cazurile cu RPmM şi RPcM.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în cazurile de RPmM şi RPcM, se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicul pediatru-neonatolog, medicul de anestezie-terapie intensivă) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală, diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

METODOLOGIE DE ELABORARE

1.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Pe parcursul ghidului prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Mamaia, în perioada 11 - 13 mai 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

1.2 Principii

Ghidul clinic pentru "Ruptura prematură şi precoce de membrane" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

1.3 Data reviziei

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

STRUCTURĂ

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
Standard        | Medicul trebuie să precizeze diagnosticul de RM pe      B
                | baza: (1, 2, 3, 4)
                | - anamnezei
                | - examenului clinic
                | - pH vaginal

Opţiune         | Medicul poate să precizeze diagnosticul de RM pe baza   E
                | examinărilor paraclinice şi de laborator.

                  1.4 Anamneza
```

Standard	Medicul trebuie să aibă în vedere diagnosticul de RM la o gravidă care acuză eliminare pe cale vaginală de lichid.	A
Argumentare	Diagnosticul de certitudine este precizat anamnestic în 90% din cazurile de RM. (5, 6)	Ib

Standard	Medicul trebuie să suspecteze și să evalueze drept gravide cu risc pentru RPmM și RPcM pacientele care prezintă următoarele date anamnestice: (16)
	- sarcină multiplă
	- polihidramnios
	- incompetență cervico-istmică
	- infecții vaginale
	- orice sângerare pe cale vaginală în cursul sarcinii actuale
	- placenta praevia cu/fără sângerare
	- cerclaj cervical
	- amniocenteză
	- antecedente de RPM la sarcini anterioare
	- multiparitate
	- fibromatoză uterină
	- malformații uterine:
	  - uter dublu
	  - uter septat
	  - uter didelf
		C

> Standard	Medicul trebuie să își crească suspiciunea de RPmM și RPcM în fața asocierii mai multor factori.	E
> Standard	Medicul trebuie să aibă în vedere ca RPmM și RPcM poate apărea și în absența oricărui factor de risc menționat.	B
> Argumentare	Studiile au arătat că în aproximativ jumătate din cazuri nu se poate decela un factor favorizant al RPmM și RPcM. (12)	IIb
	1.5 Diagnosticul clinic	
Standard	Medicul trebuie să utilizeze la consultul obstetrical, specul sau valve sterile. (5, 6)	B
Argumentare	Utilizarea unui specul sau valve sterile este necesar pentru a se evita contaminarea microbiană care este implicată în scurtarea intervalului dintre momentul RM și declanșarea nașterii. (5, 6)	IIa
Recomandare	Se recomandă medicului să nu efectueze tușeul vaginal pentru stabilirea diagnosticului de RM.	B
Argumentare	Efectuarea tușeului vaginal la gravidele cu RM, scurtează în mod semnificativ intervalul dintre ruperea membranelor și naștere. Studiile arată că efectuarea tușeului vaginal nu aduce elemente suplimentare de diagnostic cu excepția situațiilor în care este vorba de altă prezentație decât cea cefalică. (7)	IIb
Standard	Medicul trebuie să vizualizeze la examenul cu valve scurgerea de LA opalescent sau meconial pentru diagnosticul clinic.	B
Argumentare	Diagnosticul clinic care constă în vizualizarea LA clar sau modificat duce la punerea diagnosticului în 90% din cazuri. (13)	IIa
> Standard	Medicul trebuie să efectueze următoarele manevre în cazul în care pierderea de lichid nu se produce spontan: - apăsarea transabdominală pe fundul uterin - să solicite pacientei să efectueze manevra Valsalva	B
> Argumentare	Pierderea de lichid nu este evidentă întotdeauna la examinarea clinică. Manevrele amintite produc creșterea presiunii intraabdominale și facilitează exteriorizarea lichidului amniotic în cazurile cu RM. (13)	IIb
Standard	Medicul trebuie să stabilească prin examenul cu valve dacă există prolabarea cordonului ombilical.	B
Argumentare	Prolabarea cordonului ombilical impune extragerea fătului viu prin operație cezariană, intervenția având caracter de urgență. (14)	IIa
Recomandare	Se recomandă medicului, în cazurile de dubiu asupra RM, să indice aplicarea unui torșon vulvar steril, acesta fiind schimbat periodic pentru a se observa îmbibarea cu LA.	E
	1.6 Diagnosticul paraclinic	
Opțiune	Medicul poate să efectueze examinarea ecografică obstetrică transabdominală în cazurile cu suspiciune de RM.	B
Argumentare	Examinarea ultrasonografică obstetrică transabdominală este o metodă care orientează diagnosticul de RM prin vizualizarea oligoamniosului. (15)	IIb
> Standard	În cazul efectuării examinării ecografice obstetricale	B

	transabdominale medicul trebuie să precizeze următoarele date: - cantitatea de LA prin realizarea indexului amniotic - stabilirea vârstei gestaţionale - stabilirea dezvoltării fetale (biometria fetală) - evolutivitatea sarcinii - stabilirea prezentaţiei - localizarea placentei - anomalii fetale, anexiale sau uterine	
> Argumentare	Examenul ecografic obstetrical transabdominal nu diferenţiază un oligoamnios preexistent de o RM, dar reducerea indexului lichidului amniotic în prezenţa rinichilor fetali normali şi absenţa RCIU impune diagnosticul de RM. De asemenea, se va avea în vedere că o cantitate normală de lichid amniotic nu exclude diagnosticul de RM. (3)	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să verifice pH-ul vaginal pentru diagnosticul RM.	E
Opţiune	Medicul poate indica efectuarea testului la Nitrazine pentru diagnosticul RM.	A
Argumentare	Determinarea pH-ului vaginal cu testul la Nitrazine are o senzitivitate de 90% şi 17% rată fals pozitivă. (8)	IIb
Opţiune	Medicul poate indica determinarea fibronectinei şi a factorului de creştere insuline-like care leagă proteina-1.	A
Argumentare	Senzivitatea celor două metode este ridicată: 94% pentru fibronectina fetală şi respectiv 97% pentru factorul de creştere insuline-like care leagă proteina-1. (10, 11)	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea de culturi din secreţiile cervico-vaginale şi în special pentru depistarea Streptococului de grup B.	B
Argumentare	Prezenţa streptococului de grup B poate induce o patologie fetală infecţioasă severă şi impune conduită specifică. Nu s-a dovedit în mod concludent beneficiul efectuării culturilor cervicale: acestea au doar 53% valoare predictivă şi 25% rată fals pozitivă. (9)	IIa
	1.7 Diagnosticul complicaţiilor RPmM şi RPcM	

Standard	Medicul trebuie să diagnosticheze prin mijloace clinice şi paraclinice specifice complicaţiile cele mai frecvente ale RPmM şi RPcM.
	- Fetale:
	  - proccidenţă sau prolabare de cordon ombilical
	  - moarte fetală in utero
	  - infecţiile fetale
	- Materne:
	  - corioamniotita
	  - dezlipirea prematură de placentă normal inserată
		E

Argumentare	RPmM şi RPcM se însoţeşte de un grad crescut al complicaţiilor materne sau fetale: (17 - 22) - naştere în primele 7 zile după RPmM cu prematuritate în 50% - 75% din cazuri - tulburări respiratorii ale nou-născutului în 35% din cazuri - patologia cordonului ombilical (proccidenţă sau prolabare) în 32% - 76% din cazuri - corioamniotită în 13% - 76% din cazuri - DPPNI în 4% - 12% din cazuri - moarte fetală antepartum în 1 - 2% din cazuri Aceasta implică depistarea activă şi respectiv tratamentul prompt conform protocoalelor adecvate fiecărei afecţiuni.	
	1.7.1 Diagnosticul corioamniotitei	
Standard	Medicul trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariţiei corioamniotitei la toate cazurile cu RPmM şi RpcM şi să adopte o atitudine activă de depistare a acesteia.	B
Argumentare	CA reprezintă o complicaţie frecventă a RPmM şi RPcM, dar formele grave sunt rare. (13)	IIb
	1.7.1.1 Diagnosticul clinic de corioamniotită	
Standard	Medicul trebuie să suspecteze apariţia corioamniotitei la orice gravidă cu RPmM şi RpcM care prezintă unul sau mai multe din semnele următoare: - febră maternă (peste 37,8 °C) prezentă la două examinări succesive la interval de 4 - 6 ore - tahicardie maternă - scurgeri vaginale modificate - leucocitoză maternă - tahicardie fetală	C
Argumentare	Prezenţa semnelor amintite şi a leucocitozei materne sunt sugestive pentru apariţia corioamniotitei la o gravidă cu RPmM şi RpcM. (23)	IV
Standard	Medicul trebuie să stabilească diagnosticul de	C

	corioamniotită dacă la semnele menţionate anterior se asociază scurgeri vaginale purulent-fetide.	
Argumentare	Asocierea semnelor de suspiciune cu sensibilitatea uterină crescută şi scurgerile vaginale purulent-fetide sunt înalt sugestive pentru prezenţa CA, dar tablou clinic complet este prezent doar în 12,5% din cazuri. (23)	IV
	1.7.1.2 Diagnosticul paraclinic al corioamniotitei	
Standard	Medicul trebuie să indice recoltarea următoarelor probe biologice pentru susţinerea diagnosticului clinic de corioamniotită: - hemoleucograma - examinarea microscopică a frotiurilor colorate Gram, din lichidul amniotic necentrifugat - culturi din lichidul amniotic (19, 20)	B
Argumentare	Valoarea analizelor necesare în diagnosticul CA este următoarea: - Leucocitoza peste 15000/mm^3 semnalează riscul CA histologice (OR = 14,2; p < 0,05, sensibilitate 65%) şi riscul de naştere în perioada imediat următoare. (24) - Culturile din LA demonstrează germenii implicaţi în producerea infecţiei şi sensibilitatea lor la antibiotice. Cel mai frecvent sunt regăsiţi următorii germeni: Streptococul de grup B, Eserichia colli, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis şi Chlamydia trachomatis. (26, 27, 28) - Examinarea microscopică a frotiurilor colorate Gram permite o orientare iniţială privind tipul de germeni implicaţi. Aceasta este necesară pentru instituirea cât mai rapidă a unui tratament antibiotic etiologic. (19, 20)	IIa
Recomandare	Se recomandă medicului să indice determinarea proteinei C reactive pentru susţinerea diagnosticului clinic de corioamniotită.	B
Argumentare	Proteina C reactivă este considerată patologică în cursul sarcinii între 7 - 20 mg/l. O valoare peste 7 mg/l se asociază cu un risc crescut de CA (OR = 8,4; p < 0,05; sensibilitate: 81%) (24, 25) şi pentru naştere prematură.	IIa

CONDUITĂ

Recomandare	Se recomandă medicului să acţioneze pentru prevenirea RPmM şi RPcM în situaţiile în care există factori de risc.	E
Argumentare	Există situaţii în care medicul poate acţiona în scopul prevenirii RPmM şi RPcM, în mod particular în funcţie de patologia care poate duce la RPmM şi RPcM.	
> Standard	La gravidele cu membrane intacte, sub 34 SA, în prezenţa contractilităţii uterine medicul trebuie să indice administrarea de tocolitice.	B
> Argumentare	Administrarea de tocolitice la gravidele care prezintă contractilitate uterină previne modificările segmentului uterin şi respectiv dilatarea colului uterin. Prin aceste acţiuni au rol şi în prevenirea RPmM şi RPcM. (23)	IIa
> Standard	Medicul trebuie să trateze infecţiile vaginale conform antibiogramei.	B
> Argumentare	Infecţiile vulvo-vaginale contribuie în colaborare cu ceilalţi factori etiopatogenetici la producerea RPmM şi RPcM. Dintre infecţiile vulvo-vaginale cea cu anaerobi (vaginozele bacteriene) pare să deţină un rol demonstrabil în etiopatogenia RPmM şi RPcM, de aceea tratamentul lor poate constitui un mijloc de prevenire a RPmM şi RPcM. (24, 25)	III
> Recomandare	Se recomandă medicului efectuarea cerclajului uterin în incompetenţa cervico-istmică, în condiţiile asanării florei patogene vaginale.	C
> Argumentare	Cerclajul uterin poate avea un caracter profilactic sau curativ ("la cald"). Rolul său în prevenirea RPmM şi RPcM şi a naşterii premature este neclar. Se consideră că previne colonizarea microbiană a polului ovular inferior. Se recomandă asocierea antibioticelor şi a tocoliticelor. (26, 27)	IV
Standard	În cazul RM confirmate, medicul trebuie să acţioneze în funcţie de următorii parametri: - vârsta gestaţională - examinarea ecografică actuală - prezenţa sau nu a corioamniotitei - prezenţa sau nu a travaliului - starea fătului	E
	1.8 RPcM	
Standard	Medicul trebuie să recomande internarea pacientelor cu RPcM.	E

1.8.1 Etapizarea conduitei în cazul gravidelor internate cu RPcM

Standard	Medicul trebuie să urmeze următorul protocol.	E

1.8.1.1 Evaluarea materno-fetală

Standard	Medicul trebuie să evalueze gravida şi fătul (vezi capitolul Evaluare şi diagnostic).	E

1.8.1.2 Profilaxia cu antibiotice

Standard	Medicul trebuie să indice administrarea profilactică de antibiotice la 12 ore de la RPcM. (3)	A
Argumentare	Utilizarea antibioticelor după RPcM este asociată cu scăderea semnificativă a corioamniotitei (RR 0,57; 95% CI 0,37 - 0,86). (3)	Ia
> Recomandare	Se recomandă medicului să administreze profilactic următoarele preparate: - Ampicillinum 2 grame im sau iv la 12 ore (vezi Ghidul "Profilaxia antibiotică în obstetrică-ginecologie") sau - Erythromycinum 250 mg im sau iv la 6 ore (12, 13, 21)	A
> Argumentare	Utilizarea antibioticelor după RPcM este asociată cu scăderea semnificativă a corioamniotitei (RR 0,57; 95% CI 0,37 - 0,86), scăderea semnificativă a infecţiilor neo-natale şi a anomaliilor cerebrale ale nou-născuţilor. (3)	Ia

1.8.1.3 Finalizarea sarcinii

Recomandare	Se recomandă medicului să finalizeze sarcina imediat după internare şi stabilirea diagnosticului.	E
> Standard	Medicul trebuie să finalizeze sarcina în RPcM: - prin operaţie cezariană în următoarele cazuri: - eşecul declanşării farmacologice a travaliului - prezentaţie pelviană - uter cicatricial - status fetal incert (suferinţă fetală) - de urgenţă în caz de prolabare de cordon	E
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze inducerea farmacologică a travaliului utilizând Oxytocinum.	E

1.9 RPmM

1.9.1 Etapizarea conduitei în cazul gravidelor internate cu RPmM

Standard	Medicul trebuie să urmeze următorul protocol.	E

1.9.2 RPmM între 26 - 31 săptămâni de amenoree

1.9.2.1 Evaluarea materno-fetală

Standard	Medicul trebuie să evalueze gravida şi fătul (vezi capitolul Evaluare şi diagnostic).	E

1.9.2.2 Monitorizarea materno-fetală

Standard	Medicul trebuie să indice monitorizarea materno-fetală (vezi capitolul Monitorizare şi urmărire).	E
Argumentare	Se impune depistarea precoce a semnelor de corioamniotită sau de suferinţă fetală.	

1.9.2.3 Profilaxia cu antibiotice (vezi 6.1.1.2)

1.9.2.4 Corticoterapia

Standard	Între 26 şi 31 SA, medicul trebuie să indice administrarea de corticosteroizi conform protocoalelor actuale. (11) (vezi Ghidul "Naşterea prematură")	A
Argumentare	Administrarea de corticosteroizi este urmată de scăderea riscului sindroamelor respiratorii, hemoragiilor cerebrale şi a enterocolitei necrotice a nou-născutului. De asemenea, s-a constatat că administrarea de corticosteroizi nu este urmată de creşterea infecţiilor materne sau fetale. (10)	Ia
Standard	Medicul trebuie să indice administrarea unei singure cure de corticosteroizi după cum urmează: - Betamethasonum 2 doze a 12 mg im, la 24 ore interval sau - Dexamethasonum 4 doze a 6 mg im, la 12 ore interval	A
Argumentare	Administrarea antenatală de corticoizi reduce riscul tulburărilor respiratorii ale nou-născutului, hemoragiile intraventriculare şi enterocolita necrotică neonatală. (11) Repetarea curelor nu este benefică şi poate avea riscuri fetale neurologice.	Ia

1.9.2.5 Tocoliza

Standard	Medicul trebuie să nu indice administrarea de preparate tocolitice în lipsa activităţii contractile a uterului.	A
Argumentare	Administrarea de tocolitice la paciente fără activitate contractilă nu prelungeşte durata sarcinii. (4, 5, 6)	Ib
Standard	Medicul trebuie să indice administrarea de preparate tocolitice conform protocoalelor în situaţia în care apar contracţii uterine. (vezi Ghidul "Naşterea prematură")	B
Argumentare	Administrarea de tocolitice la pacientele cu RPmM şi contractilitate uterină este justificată pentru a permite instalarea efectului corticosteroizilor. Administrarea izolată a tocoliticelor nu a fost urmată de creşterea semnificativă a intervalului până la naştere sau de îmbunătăţire a morbidităţii şi mortalităţii neo-natale. (7, 8, 9)	IIa
Standard	Medicul trebuie să recomande întreruperea tratamentului tocolitic la 24 de ore după administrarea ultimei doze de corticosteroizi în cazul în care nu există contractilitate uterină.	A
Argumentare	Administrarea tocoliticelor în absenţa contractilităţii uterine nu şi-a dovedit valoarea în ameliorarea morbidităţii şi mortalităţii neo-natale. (4, 5, 6) Se consideră necesar un interval de 24 de ore pentru acţiunea de maturare pulmonară fetală a corticosteroizilor. Obţinerea acestui interval se va realiza prin administrarea de preparate tocolitice. Continuarea tocolizei după cele 24 de ore se va face strict legat de prezenţa contractilităţii uterine.	Ib
Standard	Medicul trebuie să recomande întreruperea administrării de preparate tocolitice în caz instalare a: - corioamniotitei - status fetal incert (suferinţei fetale)	E

1.9.2.6 Transferul gravidei

Standard	Medicul trebuie să indice transferul gravidei cu RPmM într-o maternitate de nivel II sau III.	E
Argumentare	Naşterea trebuie să se desfăşoare într-o maternitate de nivel II sau III ce are dotarea cu aparatură şi are personal pregătit să asigure îngrijirea nou-născutului prematur.	

1.9.2.7 Finalizarea sarcinii

Standard	Medicul trebuie să inducă naşterea prematură în caz de complicaţii materne sau fetale.	E
> Standard	Medicul trebuie să aleagă calea de naştere în funcţie de: - condiţiile obstetricale şi de - starea fătului	E

1.9.3 RPmM între 32 - 34 săptămâni de amenoree

1.9.3.1 Evaluarea materno-fetală

Standard	Medicul trebuie să evalueze gravida şi fătul (vezi capitolul Evaluare şi diagnostic).	E

1.9.3.2 Monitorizarea maternă şi fetală (vezi 6.2.1.2)

1.9.3.3 Profilaxia cu antibiotice (vezi 6.1.1.2)

1.9.3.4 Corticoterapia

Standard	Între 32 şi 34 SA medicul trebuie să indice administrarea de corticosteroizi conform protocoalelor actuale (11) (vezi 6.2.1.4).	A

1.9.3.5 Amniocenteza

Opţiune	Medicul poate indica efectuarea amniocentezei.	E
Argumentare	Rolul amniocentezei la pacientele cu RPmM nu este foarte bine stabilit în scopul stabilirii maturităţii pulmonare fetale şi determinării infecţiilor intraamniotice subclinice prin realizarea de coloraţii Gram. Se preferă administrarea de corticoizi pentru accelerarea maturizării pulmonare. În ceea ce priveşte infecţiile intraamniotice subclinice prezenţa acestora nu modifică prognosticul fetal. (15, 16, 17, 18)	

1.9.3.6 Tocoliza

Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea tocolizei până la	E

	34 săptămâni de amenoree în caz de apariţie a contractilităţii uterine (vezi 6.2.1.5).	
	1.9.3.7 Transferul gravidei	
Standard	Medicul trebuie să indice transferul gravidei cu RPmM într-o maternitate de nivel II sau III (vezi 6.2.1.6).	E
	1.9.3.8 Finalizarea sarcinii	
Standard	Medicul trebuie să finalizeze naşterea prematură în caz de complicaţii materne sau fetale (vezi 6.2.1.7).	E
	1.9.4 RPmM între 34 - 37 săptămâni de amenoree	
	1.9.4.1 Evaluarea materno-fetală	
Standard	Medicul trebuie să evalueze gravida şi fătul (vezi capitolul Evaluare şi diagnostic).	E
	1.9.4.2 Monitorizarea maternă şi fetală (vezi 6.2.1.2)	
	1.9.4.3 Profilaxia cu antibiotice (vezi 6.1.1.2)	
	1.9.4.4 Corticoterapia	
Standard	Medicul trebuie să nu indice administrarea de corticoizi în scopul maturării pulmonare fetale.	A
Argumentare	Administrarea corticosteroizilor peste 34 SA nu aduce beneficii materne sau fetale. (22)	Ia
	1.9.4.5 Amniocenteza	
Standard	Medicul trebuie să nu indice efectuarea amniocentezei după 34 de săptămâni.	B
> Argumentare	Amniocenteza poate depista forme subclinice ale CA. Dar aceste forme ale CA nu sunt urmate de creşterea morbidităţii materne sau fetale. Se consideră în concluzie că efectuarea amniocentezei nu aduce elemente utile pentru diagnostic sau terapie. (17, 18)	IIa
	1.9.4.6 Tocoliza (vezi 6.2.1.5)	
Standard	Medicul trebuie să nu indice administrarea de preparate tocolitice.	A
Argumentare	Administrarea de tocolitice la gravide peste 34 SA cu RPmM nu este justificată din punct de vedere medical. (25) Peste 34 SA maturitatea pulmonară fetală este atinsă. Prelungirea sarcinii expune la apariţia CA.	Ib
	1.9.4.7 Transferul gravidei	
Standard	Medicul trebuie să indice transferul gravidei cu RPmM într-o maternitate de nivel II sau III (vezi 6.2.1.6).	E
	1.9.4.8 Finalizarea sarcinii	
> Standard	Medicul trebuie să aleagă calea de naştere în funcţie de: - condiţiile obstetricale şi de - starea fătului	E
	1.10 Conduita în cazul corioamniotitei	
	1.10.1 Obiectivele conduitei în cazul corioamniotitei	
Recomandare	Se recomandă medicului urmărirea următoarelor obiective: - tentativa de identificare a germenilor patogeni implicaţi (vezi capitolul Evaluare şi Diagnostic) - iniţierea unui tratament antibiotic de primă intenţie, cu spectru larg, bazat pe criterii statistice de probabilitate - monitorizare atentă maternă şi fetală (vezi capitolul Urmărire şi Monitorizare) - finalizarea sarcinii	E
	1.10.1.1 Conduită medicală	
Standard	Medicul trebuie să recomande instituirea unui tratament de primă intenţie cu antibiotic cu spectru larg, înainte de a avea rezultatele culturilor bacteriene.	E
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice administrarea următoarelor antibiotice în asociere până la 3 zile după retrocedarea simptomelor: - Ampicillinum, 2 gr i.m. sau i.v. la 6 ore + Gentamicinum 1,5 mg/kgc, i.v. sau i.m. la 8 ore + - Metronidazolum, 500 mg i.v. la 12 ore (sau Clindamycinum 900 mg iv la 8 ore)	E
Opţiune	Medicul poate utiliza şi alte combinaţii de	E

	antibiotice, de exemplu cefalosporine de generaţia III în asociere cu metronidazolum, sau alte combinaţii.	
Standard	Medicul trebuie să modifice tratamentul în funcţie de antibiogramă şi răspunsul la tratament.	E
	1.10.1.2 Conduită obstetricală	
Recomandare	Se recomandă medicului să finalizeze imediat sarcina.	E
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice administrarea de oxytocinum în travaliu pentru corectarea tulburărilor de dinamică uterină.	E
Argumentare	Administrarea de ocitocice este necesară deoarece infecţia intraamniotică se asociază cu scăderea contractilităţii uterine.	
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze operaţia cezariană pentru: - CA clinic manifestă - indicaţii obstetricale - status fetal incert (suferinţă fetală)	E
Standard	Medicul trebuie să suspecteze existenţa unei tromboflebite pelviene septice în condiţiile persistenţei febrei sub un tratament antibiotic corect.	E
> Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul specific (anticoagulant) în cazul suspiciunii sau certitudinii unei tromboflebite pelviene septice.	E
	1.10.1.3 Operaţia cezariană în caz de corioamniotită	
Standard	Când operaţia cezariană se practică după apariţia corioamniotitei, medicul trebuie să indice tratament antibiotic în scopul prevenirii complicaţiilor acesteia.	C
Argumentare	Riscul infecţiilor severe şi al endometritei post-cezariană este mult mai ridicat în această situaţie. (24, 25)	IV
> Standard	Medicul poate opta pentru următoarele asocieri de antibiotice: - Ampicillinum 2 g iv la 6 ore + Gentamicinum 1,5 mg/Kgc iv la 8 ore sau - Benzylpenicillinum 5 milioane UI iv la 6 ore + Gentamicinum 1,5 mg/Kgc iv la 8 ore	C
Argumentare	SGB poate fi rezistent la monoterapia cu Ampicillinum sau Benzylpenicillinum. (19)	IV
> Opţiune	Postoperator medicul poate indica suplimentarea asocierii precedente de antibiotice cu: (21) - Clindamycinum 900 mg iv/8 h sau - Metronidazolum 500 mg iv/12 h	C
>> Standard	Când operaţia cezariană se practică după apariţia corioamniotitei şi gravida are alergie la beta-lactamine medicul trebuie să indice înlocuirea beta-lactaminelor cu Clindamycinum (24, 25) sau Metronidazolum.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze histerectomia după operaţie cezariană practicată pentru corioamniotită, doar în situaţii de excepţie şi bine argumentate.	E
Argumentare	Corioamniotita evoluează în marea majoritate a cazurilor favorabil sub tratament medical.	

URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

	1.11 Monitorizarea maternă antepartum	
Recomandare	Se recomandă medicului, în cazurile de RPmM, să indice aplicarea unui torşon vulvar steril, acesta fiind schimbat periodic pentru a se observa îmbibarea cu LA şi caracterul acestuia.	E
Standard	Medicul trebuie să supravegheze apariţia corioamniotitei indicând să se efectueze de 4 ori/24 ore: - termometrizare - determinarea pulsului matern - urmărirea caracterului scurgerilor vaginale - urmărirea caracterului durerilor abdominale	E
Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea în dinamică a analizelor paraclinice pentru depistarea agravării corioamniotitei (vezi capitolul Evaluare şi diagnostic).	E
	1.12 Monitorizarea maternă postpartum	

Standard	Medicul trebuie să urmărească apariţia şi evoluţia semnelor clinice ale infecţiei puerperale (vezi capitolul Evaluare şi diagnostic).	E
	1.13 Monitorizarea fetală	
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze monitorizarea clinică şi paraclinică a fătului (cardiotocografia).	B
Argumentare	Prezenţa tahicardiei fetale (peste 160 bătăi/minut) reprezintă un semn tardiv al infecţiei intraamniotice. Valoarea predictivă a tahicardiei fetale este de 20 - 40%, cu o rată de rezultate fals pozitive de 3%. (1, 6, 7)	IIa
Opţiune	Medicul poate să utilizeze scorul biofizic şi examinarea Doppler a arterelor ombilicale pentru supravegherea stării de bine fetal. (8)	B
Argumentare	Valoare predictivă a scorului biofizic pentru apariţia corioamniotitei este cuprinsă între 25 - 80% cu o rată de rezultate fals pozitive de 2 - 9%. (9 - 14) Modificările examinării Doppler a arterelor ombilicale nu sunt specifice pentru patologia infecţioasă. (6, 15) Examinarea Doppler a arterelor ombilicale poate să arate creşterea raportului sistolă/diastolă dar acest semn nu este caracteristic infecţiei intraamniotice. (24)	IIa

ASPECTE ADMINISTRATIVE

	1.14 Măsuri administrative generale	
Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul RPmM şi RPcM să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Medicul trebuie să urmărească şi să trateze cazurile cu RPmM în unităţi de obstetrică de nivelul II sau III, care au condiţii de îngrijire a nou-născutului prematur.	E
> Standard	Atunci când naşterea prematură se produce accidental în unităţi cu profil obstetrical de nivelul I sau II (fără condiţii de îngrijire a nou-născutului prematur), medicul trebuie să indice transferul nou-născutului prematur şi al lăuzei cât mai curând posibil, spre un centru dotat şi specializat în îngrijirea prematurilor.	E
> Standard	Transferul nou-născutului prematur şi al lăuzei trebuie efectuat cu ambulanţe dotate corespunzător.	E
Standard	Modalitatea de urmărire şi tratamentul cazurilor cu RPmM şi RPcM trebuie să fie decisă de către medicul curant şi avizată de către şeful de secţie sau locţiitorul acestuia.	E
	1.15 Măsuri administrative în caz de corioamniotită	
Standard	Medicul trebuie să îndrume cazurile cu corioamniotită clinic manifestă către o unitate de obstetrică de nivel III.	E
Standard	Internarea trebuie să asigure izolarea pacientei faţă de cazurile aseptice, în saloane de profil.	E
Standard	Modalitatea de urmărire şi tratamentul cazurilor cu CA trebuie să fie decisă de către medicul curant şi avizată de către şeful de secţie sau locţiitorul acestuia.	E
Standard	Pentru cazurile de RPmM şi RPcM cu corioamniotită medicul trebuie să colaboreze cu medicul ATI şi medicul neonatolog în urmărirea şi tratamentul cazurilor cu CA.	E

BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Maxwell GL. Preterm premature rupture of membranes. ObstetGynecol Surv 1993; 48:576-83.
2. Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of themembranes: neonatal consequences. Semin Perinatol 1996; 20:375-80.
3. Douvas SG, Brewer JMJ, McKay ML, Rhodes PGJ, Kahlstorf JH, Morrison JC. Treatment of preterm rupture of the membranes.
4. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:131-9.

5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG practice bulletin no. 1. Int J Gynaecol Obstet 1998; 63:75-84.
6. Yost NP, Cox SM. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol 2000; 43:759-67.
7. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. Paediatr Perinat Epidemiol 2001; 15:41-56.

Evaluare şi diagnostic

1. Ismail A, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women withpremature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:541-4.
2. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm premature rupture of membranes: a randomised study of home versus hospital management. Obstet Gynecol 1993; 81:61-4.
3. Carroll SG, Papiaoannou S, Nicolaides KH. Assessment of fetalactivity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1427-35.
4. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity afterpreterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1728-31.
5. Maxwell GL. Preterm premature rupture of membranes. ObstetGynecol Surv 1993; 48:576-83.
6. Merenstein GB, Weisman LE. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. Semin Perinatol 1996; 20:375-80.
7. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examination on latency period in preterm premature rupture of membranes. Am J ObstetGynecol 1992; 80:630-4.
8. Baptisti A. Chemical test for the determination of ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol 1938; 35:688-90.
9. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. BJOG 1996; 103:54-59.
10. Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diaminooxydase. Acta Obstet Gynecol Scand 1995, 74:118-21.
11. Rutanen EM, Pekonen F, Karkkainen T. Measurement of insulinli kegrowth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check Membrane Immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993; 214:73-81.
12. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:1165-8.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG practice bulletin no. 1. Int J Gynaecol Obstet 1998; 63:75-84.
14. Maxwell GL. Preterm premature rupture of membranes. ObstetGynecol Surv 1993; 48:576-83.
15. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. Clin Obstet Gynecol 1991; 34:715-22.
16. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:467-71.
17. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. Lancet 1995; 346:1271-9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG practice bulletin no. 1. Int J Gynaecol Obstet 1998; 63:75-84.
18. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 2003; 101:178-93.
19. Smith CV, Greenspoon J, Phelan JP, Platt LD. Clinical utility of the nonstress test in the conservative management of women with preterm spontaneous premature rupture of the membranes. J Reprod Med 1987; 32:1-4.
20. Cox SM, Leveno KJ. Intentional delivery versus expectant management with preterm ruptured membranes at 30-34 weeks' gestation. ObstetGynecol 1995; 86:875-9.
21. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 1996; 88:309-18.
22. Gonen R, Hannah ME, Milligan JE. Does prolonged preterm prematurerupture of the membranes predispose to abruptio placentae? Obstet Gynecol 1989; 74(3 pt 1):347-50.
23. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. Paediatr Perinat Epidemiol 2001; 15:41-56.
24. Yoon BH, Yang SH, Jun JK, Park KH, Kim CJ, Romero R. Maternal blood C-reactive protein, white blood cell count, and temperature in preterm labor: a comparison with amniotic fluid white blood cell count. Obstet Gynecol 1996; 87:231-7.
25. Potkul RK, Moawad AH, Ponto KL. The association of subclinicalinfection with preterm labor: the role of C-reactive protein. Am J Obstet Gynecol 1985; 153:642-5.
26. Goffinet F, Maillard F, Mihoubi N, Kayen G, Papiernik E, Cabrol D, et al. Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value of premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002 (sous-presse).
27. Krohn MA, Thwin SS, Rabe LK, Brown Z, Hillier SL. Vaginal colonization by Escherichia coli as a risk factor for very low birth weight delivery and other perinatal complications. J Infect Dis 1997; 175:606-10.
28. Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. J Infect Dis 1999; 179:1410-5.
29. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. BJOG 2003; 110:Suppl20:124-7.

30. Jacobsson B, Holst RM, Mattsby-Baltzer I, Nikolaitchouk N, Wennerholm UB, Hagberg H. Interleukin-18 in cervical mucus and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation and preterm delivery. BJOG 2003; 110:598-603.
31. Coultrip LL, Grossman JH. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1231-42.

Conduită

1. Carlan SJ, O'Brien WF, Parsons MT, Lense JJ. Preterm prematurerupture of membranes: a randomised study of home versus hospital management. Obstet Gynecol 1993; 81:61-4.
2. Clinical Protocols in Obstetrics and Gynecology, The Parthenon Publishing Group, 2000, 11-13, 169-171.
3. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2):CD001058.
4. How HY, Cook CR, Cook VD, Miles DE, Spinnato JA. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. J Matern Fetal Med 1998; 7:8-12.
5. Levy D, Warsof SL. Oral ritodrine and preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1985; 66:621-33.
6. Dunlop PDM, Crowley PA, Lamont RF, Hawkins DF. Preterm ruptured membranes, no contractions. J Obstet Gynecol. 1986; 7:92-6.
7. Christensen KK, Ingemarsson I, Leiderman T, Solum H, Svenningsen N. Effect of ritodrine on labour after premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1980; 55:187-90.
8. Weiner CP, Renk K, Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:216-22.
9. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Nageotte MP. A randomised trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 1987; 157:388-93.
10. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:131-9.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal Corticosteroids to Prevent Respiratory Distress Syndrome. Green-top Guideline No. 7. London: RCOG; 2004.
12. Kenyon, SL, Taylor, DJ, Tarnow-Mordi, W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357:979.
13. J. Kenyon, SL, Boulvain, M, Neilson, J. Antibiotics from preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD001058.
14. Lewis DF, Major CA, Towers CV, Asrat T, Harding JA, Garite TJ. Effects of digital vaginal examination on latency period in preterm premature rupture of membranes. Am J ObstetGynecol 1992; 80:630-4.
15. Yoon BH, Park CW, Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy. BJOG 2003; 110:Suppl 20:124-7.
16. Carroll SG, Ville Y, Greenough A, Gamsu H, Patel B, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Preterm prelabour amniorrhexis: Intrauterine infection and interval between membrane rupture and delivery. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 72:F43-46.
17. Coultrip LL, Grossman JH. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1231-42.
18. Blackwell SC, Berry SM. Role of amniocentesis for the diagnosis of subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of the membranes. Curr Opin Obstet Gynecol 1999; 11:541-47.
19. Broekhuizen FF, Gilman M, Hamilton PR. Amniocentesis for Gram Stain and culture in preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1985; 66:316-21.
20. Ismail A, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in a women with premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:541-4.
21. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2):CD001058.
22. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76:532-5.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour. Green-top Guideline No. 1b. London: RCOG; 2002.
24. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The vaginal Infections and prematurity study group. N Engl J Med 1995; 333:1737-42.
25. Flynn CA, Helwig AL, Meurer LN. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. J Fam Pract 1999; 48:885-92.
26. Treadwell MC, Bronsteen RA, Bottoms SF. Prognostic factors and complication rates for cervical cerclage: a review of 482 cases. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:555-8.
27. Groom KM, Bennet PR, Maxwell DJ, Shennan AH. Successful cerclage at advanced cervical dilatation in the second trimester. BJOG 2001; 108:1005-7.

Monitorizare şi Urmărire

1. Ismail A, Zinaman MJ, Lowensohn RI, Moawad AH. The significance of C-reactive protein levels in women with premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:541-4.
2. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Wener MH, Kiviat NB, Eschenbach DA. Characteristics of women in preterm labour associated with elevated C-reactive protein levels. Obstet Gynecol 1993; 82:509-14.
3. Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Paavonen J. C-reactive protein in preterm premature rupture of the membranes. Arch Gynecol Obstet 1990; 247:31-7.
4. Romem Y, Artal R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:546-50.
5. Carroll SG, Papaioannou S, Ntumazah IL, Philpott-Howard J, Nicolaides KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. BJOG 1996; 103:54-59.
6. Carroll SG, Papiaoannou S, Nicolaides KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1427-35.
7. Ferguson MG, Rhodes PG, Morrison JC, Puckett CM. Clinical amniotic fluid infection and its effect on the neonate. Am J Obstet Gynecol 1995; 151:1058-61.
8. Yucel N, Yucel O, Yekeler H. The relationship between umbilical artery Doppler findings, fetal biophysical score and placental inflammation in cases of premature rupture of membranes. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76:532-5.
9. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ, Mirochnick MH, Escoto DT. Fetal biophysical profile versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1986; 68:488-94.
10. Goldstein I, Romero R, Merrill S, O'Connor WM, Mazor M, Hobbins JC. Fetal body and breathing movements as predictors of intraamniotic infection in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:363-8.
11. Roussis P, Rosemond RL, Glass C, Boehm F. Preterm premature rupture of membranes: detection of infection. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1099-104.
12. Del Valle GO, Joffe GM, Izquierdo LA, Smith JF, Gilson GJ, Curet LB. The biophysical profile and the nonstress test: poor predictors of chorioamnionitis and fetal infection in prolonged preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1992; 80:106-10.
13. Gauthier DW, Meyer WJ, Bieniarz A. Biophysical profile as a predictor of amniotic fluid culture results. Obstet Gynecol 1992; 80:102-5.
14. Lewis DF, Adair CD, Weeks JW, Barrilleaaux PS, Edwards MS, Garite TJ. A randomised clinical trial of daily nonstress testing versus biophysical profile in the management of preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:1495-9.
15. Carroll SG, Papiaoannou S, Nicolaides KH. Doppler studies of the placental and fetal circulation in pregnancies with preterm prelabour amniorrhexis. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5:184-8.

ANEXE

8.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
8.2. Scorul Bishop
8.3. Medicaţia utilizată în caz de RPmM şi de RPcM

8.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic și documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile și că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile

	direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

8.2. Scorul Bishop

Elementele scorului

	PUNCTAJ			
COL	0	1	2	3
Poziție	posterior	intermediar	anterior	-
Consistență	ferm	intermediar	moale	
Scurtare (%)	0 - 30%	40 - 50%	60 - 70%	> 80%
Dilatare (cm)	închis	1 - 2	3 - 4	> 5
Nivelul prezentației (cm față de planul strâmtorii mijlocii)	-3	-2	-1	+1 +2

Modificarea scorului:
- Se va adăuga un punct pentru:
  - preeclampsie
  - câte un punct pentru fiecare naştere vaginală din antecedente
- Se va scădea un punct pentru:
  - sarcina suprapurtată
  - prematuritate
  - ruperea prematură a membranelor amniotice
  - nuliparitate

Interpretarea scorului:
- Indicaţie pentru maturarea colului cu prostaglandine:
  - Scor Bishop sub 5
  - Membrane amniotice intacte
  - Contracţii uterine neregulate
- Indicaţie pentru inducerea travaliului cu ocitocină:
  - Scor Bishop peste 5
  - Membrane amniotice rupte

8.3. Medicația menţionată în ghid

Numele medicamentului	Oxytocinum
Indicații	Produce contracții ritmice ale uterului gravid, cu efect progresiv pe măsura creșterii vârstei gestaționale și a apariției de receptori ocitocici la nivelul uterului. În doze mici determină creșterea frecvenței și intensității contracțiilor uterine; în doze mari determină contractura tetanică a uterului; vasopresor și antidiuretic.

	f de 2 ml/2 UI sau 1 ml/5 UI
Doze	Iniţial p.e.v. 1 - 2 mUI/min, se creşte cu 1 - 2 mUI/min. la fiecare 30 min până la contractilitate uterină adecvată sau maxim 20 mUI/min. (10 UI la 1000 ml soluţie cristaloidă); administrare în travaliu doar în p.e.v.! 2 UI i.v. = doza administrată pentru dirijarea Periodului III 2 UI i.v. = doza administrată profilactic pacientei cu antecedente de hemoragie în delivrenţă sau cu factori de risc pentru hemoragie în Periodului III sau IV sau HGP3-4, dacă se efectuează control uterin 2 UI i.v. = doza administrată în Periodul IV 10 UI (5 f de 2 U.I. sau 2 f de 5 U.I.) în p.e.v. 1000 ml glucoza 5% în ritm de 10 - 15 pic/min. timp de 4 ore dacă există un risc major de hemoragie în postpartum 10 UI în p.e.v. 500 ml ser fiziologic în ritm de 10 - 20 pic/min. timp de 4 ore dacă există atonie uterină 10 UI i.m. = doza în postpartum în caz de atonie uterină şi colaps circulator
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, HTAIS severă, hiperdinamică uterină, prezentaţii distocice, travalii în care naşterea pe cale vaginală trebuie evitată (neoplasm cervical, prolabare de cordon, placenta praevia totală, vase praevia).
Interacţiuni	Creşte efectul hipertensiv al simpatomimeticelor.
Sarcină şi alăptare	Categoria X - contraindicat în sarcină; precauţie în alăptare
Atenţie!	Risc de hipotensiune, aritmii, stop cardiac la injectare bolus; intoxicaţie cu apă la aport oral hidric; monitorizare fetală.

Numele medicamentului	Benzylpenicillinum
Indicaţii	Infecţii cu coci gram-pozitivi şi gram-negativi, bacili gram-pozitivi, spirochete şi leptospire
Doza pentru adulţi	Injectabil intramuscular 1,2 - 2,4 mil. UI/zi o dată la 7 - 14 zile Perfuzie 6 mil. UI/6 ore (corioamniotită)
Contraindicaţii	Reacţii alergice anterioare (urticarie, edem angioneurotic, inflamaţii articulare, şoc anafilactic)
Interacţiuni	Probenecidul îi poate creşte efectele
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile Traversează cu uşurinţă bariera fetoplacentară.
Atenţie!	Prudenţă în cazul disfuncţiilor renale Administrarea i.v. poate dezvolta tromboflebită

Numele medicamentului	Vancomycinum
Indicaţii	Antibioticul de elecţie pentru pacienţii alergici la Benzylpenicillinum şi endocardită streptococică Endocardita bacteriană stafilococică rezistentă la meticilinum Infecţii cu gram-pozitivi rezistenţi la betalactam
Doza pentru adulţi	30 mg/kg i.v./zi în 4 doze A nu se depăşi 2 g/zi decât dacă nivelul seric este monitorizat şi doza este ajustată pentru atingerea nivelului maxim de 30 - 45 mcg/ml după 1 oră de la terminarea administrării
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Eritem şi reacţii anafilactice pot apărea atunci când se administrează cu agenţi anestezici Administrată simultan cu aminoglicozide, poate creşte riscul de toxicitate renală
Sarcină	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină
Atenţie!	Precauţie în disfuncţiile renale şi neutropenie Hipotensiune la administrarea rapidă Doza trebuie administrată în decurs de 2 ore p.e.v.

Numele medicamentului	Gentamicinum
Indicaţii	Infecţii grave cu germeni rezistenţi la alte antibiotice (meningite, endocardite, urinare) produse în special de piocianic, stafilococ, proteus, E. colli
Doza pentru adulţi	1,5 mg/kg (calculat pe baza greutăţii ideale) i.v., cu administrare la 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită; insuficienţă renală
Interacţiuni	Administrarea cu alte aminoglicozide, cefalosporine, peniciline, şi amfotericinum B poate creşte toxicitatea renală Aminoglicozidele măresc efectele agenţilor blocanţi muscular Co-administrarea cu diuretice poate creşte ototoxicitatea aminoglicozidelor; pot apărea pierderi ireversibile ale auzului, de diverse grade (trebuie monitorizat regulat)
Sarcină	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină
Atenţie!	Nu este indicată pentru terapie pe termen lung Precauţie în disfuncţiile renale, miastenia gravis, hipocalcemie, şi condiţii care scad transmisia neuro-muscular ă Nivelul maxim admis este de 10 mcg/ml Administrarea în doza unică zilnică nu este recomandată; dozele trebuie calculate pe baza greutăţii corporale ideale, nu pe baza greutăţii reale a pacienţilor obezi.

Numele medicamentului	Ampicillinum
Indicaţii	Infecţii genito-urinare (infecţii gonococice, endometrite) Preoperator în profilaxia infecţiei Endocardita bacteriană
Doza pentru adulţi	2 g i.v./zi (500 mg/6 ore)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate cunoscut
Interacţiuni	Poate diminua efectele contraceptivelor orale
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul disfuncţiilor renale

Numele medicamentului	Clindamycinum
Indicaţii	Inhibă majoritatea bacteriilor gram-pozitiv şi bacteriile anaerobe Acţiune bactericidă pe tulpini de Bacteroides şi alţi germeni anaerobi Acţiune intensă pe stafilococi
Doza	600 - 900 mg i.v. la 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate cunoscută Colita ulceroasă Insuficienţa hepatică
Interacţiuni	Precauţie în cazul asocierii cu blocante neuromusculare (accentuează efectul) Poate determina colita pseudo-membranoasă
Sarcina	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie!	Poate determina colita pseudo-membranoasă Poate determina selecţia de colonii rezistente (Clostridium difficile) Se recomandă doze mai mici la pacientele cu disfuncţie hepatică

Numele medicamentului	Metronidazolum
Doza pentru adulţi	500 mg i.v. la 6 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Consumul concomitent de alcool poate genera reacţii tip disulfiram Poate accentua efectul anticoagulantelor, litiului,

	fenitoinum
Sarcina	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie!	Prudenţă la pacientele cu insuficienţă hepatică Poate determina convulsii, neuropatii periferice

ANEXA 9

Embolia cu lichid amniotic

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare și diagnostic
5.1 Diagnosticul ELA
5.1.1 Diagnosticul clinic
5.1.2 Diagnosticul diferențial al ELA
5.1.3 Diagnosticul paraclinic al ELA
5.2 Evaluarea fetală
6 Conduită
6.1 Conduită de urgență
6.2 Conduita în cazul complicațiilor
6.3 Capcane de diagnostic și conduită
7 Urmărire și monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
9.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
9.2 Medicația menționată în ghid

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar
Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte
Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor
Şef de lucrări Dr. Gheorghe Cruciat

Membri
Profesor Dr. Iurie Acalovschi
Şef de lucrări Dr. Daniel Mureşan
Dr. Gabriela Caracostea
Preparator Dr. Kovacs Tunde

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Decebal Hudiţă
Profesor Dr. Bela Szabo
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

ATI	Anestezie terapie intensivă
BCF	Bătăi cord fetal
CID	Coagulare intravasculară diseminată
DIU	Dispozitiv intrauterin
ECG	Electrocardiografie
ELA	Embolia cu lichid amniotic
g	Gram
hcl	Hidroclorid
kg	Kilogram
KIU	Kilounităţi internaţionale
mcg	Milicentigram
mg	Miligram
ml	Mililitru
SaO2	Saturaţia în oxigen

1 INTRODUCERE

Definiţie: embolia cu lichid amniotic (ELA) reprezintă o complicaţie foarte gravă a sarcinii, naşterii, sau avortului, cu instalare cataclismică, caracterizată prin dispnee, dureri toracice, edem pulmonar, şoc, CID şi frecvent deces matern şi sau fetal. Se presupune că ELA s-ar datora trecerii de lichid amniotic în circulaţia maternă. Evoluţia se desfăşoară teoretic în 3 faze:
- faza de hipoxie severă şi insuficienţă cardiacă dreaptă
- faza de insuficienţă ventriculară stângă - hipotensiune
- faza de disfuncţie neurologică, convulsii, comă

Incidenţa: 1/8000 - 1/80.000 de naşteri (1)
Prognostic:
- Mortalitate maternă: 61 (2) - 86% (1)
- Sechelaritatea neurologică: 85% la supravieţuitoare (2)
- Supravieţuirea neonatală: 70% (3)

Raritatea afecţiunii şi instalarea sa brutală nu oferă posibilitatea standardizării diagnosticului şi tratamentului pe bază de dovezi ştiinţifice reproductibile. Managementul şi tratamentul se efectuează mai mult pe baza regulilor de bună practică medicală.

Factori favorizanţi:

Se recomandă medicului să evalueze prezenţa factorilor favorizanţi ai ELA:

- multiparitatea
- vârsta înaintată a gravidei
- ruperea membranelor
- hipercontractilitate uterină, utilizarea de ocitocice sau prostaglandine
- angajarea capului fetal
- feţi macrosomi
- traumatisme abdominale
- utilizarea îndelungată a DIU, sarcina pe DIU
- amniocenteza
- amnioinfuzie
- operaţia cezariană
- placenta accreta
- ruptura uterină
- retenţia placentară

Multiparitatea reprezintă singurul factor favorizant decelat la 88% din pacientele cu ELA. (4) Medicul trebuie să aibă în vedere ca ELA poate să apară în absenţa oricărui factor favorizant. Prevenirea ELA este imposibilă aceasta fiind considerată un eveniment imprevizibil. (5) Datorită apariţiei imprevizibile a bolii, chiar în lipsa oricărui factor favorizant, este necesară cunoaşterea simptomelor bolii pentru o intervenţie terapeutică rapidă. Medicul trebuie să suspecteze precoce diagnosticul de ELA la pacientele aflate în travaliu, în lăuzia imediată, în timpul sau după avorturi. ELA este o afecţiune severă cu instalare acută, mai rar subacută, care poate apare la aceste paciente (6, 7, 8) cu evoluţie de multe ori foarte rapidă şi care se poate termina prin deces materno-fetal.

2 SCOP

Obiectivul ghidului este acela de a standardiza diagnosticul şi atitudinea în cazurile de ELA.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în ELA, se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (neonatologie, anestezie-terapie intensivă, medici de chirurgie generală) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de

elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Mamaia, în perioada 11 - 13 mai 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru "Embolia cu lichid amniotic" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                  5.1 Diagnosticul ELA

                  5.1.1 Diagnosticul clinic

Recomandare     | Se recomandă medicului să suspecteze apariţia ELA în    E
                | prezenţa următoarelor simptome prodromale:
                | - senzaţie de frig
                | - anxietate
                | - tuse
Argumentare       La debutul simptomatologiei pacienta este conştientă. |

Recomandare     | Se recomandă medicului să aibă în vedere diagnosticul   E
                | de ELA în prezenţa următoarelor simptome: (6)
                | - hipotensiune prezentă în            100% din cazuri
                | - agitaţie, anxietate                 100%
                | - suferinţă fetală acută              100%
                | - semne de edem pulmonar acut          93%
                | - stop cardio-respirator               89%
                | - cianoză circumorală şi periferică
                |   şi mucoasă                           83%
                | - CID - coagulopatii                   83%
                | - dispnee                              49%
                | - convulsii sau alte semne             48%
                |   neurologice
                | - astenie                              23%
                | - bronhospasm                          15%
                | - cefalee                               7%
                | - tuse                                  7%
```

| - dureri toracice 2%

Recomandare | Se recomandă medicului în orice situaţie de şoc la o parturientă sau în lăuzia imediată să aibă în vedere şi diagnosticul de ELA. (6) B

Argumentare | Diagnosticul ELA poate fi de multe ori de excludere. Se recomandă următoarele criterii de diagnostic: (10, 11) IIb
- hipotensiune acută sau insuficienţă cardiacă acută
- hipoxie acută
- coagulopatie sau hemoragie acută masivă în absenţa altor explicaţii
- toate semnele menţionate trebuie să apară în timpul naşterii, operaţiei cezariene sau în primele 30 minute după naştere

5.1.2 Diagnosticul diferenţial al ELA

Recomandare | Se recomandă medicului să efectueze diagnosticul diferenţial cu următoarele afecţiuni: (7, 8) E
- trombembolie pulmonară
- embolie grăsoasă sau gazoasă
- şoc septic
- infarct miocardic acut
- cardiomiopatie peripartum
- şoc anafilactic
- sindrom de aspiraţie traheo-bronho-pulmonară (Mendelsohn)
- apoplexie uteroplacentară
- reacţie posttransfuzională

5.1.3 Diagnosticul paraclinic al ELA

Recomandare | Se recomandă medicului să indice efectuarea determinării gazelor sangvine. C

Argumentare | Determinarea gazelor sangvine arată semne de hipoxie/hipoxemie: (9) IV
- scăderea pH (normal 7,35 - 7,45)
- scăderea pO2 (normal 100 mm Hg respirând aer atmosferic)
- creşterea pCO2 (normal 35 - 45 mm Hg)
- creşterea rezervei alcaline

Recomandare | Se recomandă medicului să indice efectuarea hemogramei. E

Argumentare
- Hb, Ht pot fi normale
- rar apare trombocitopenie

Recomandare | Se recomandă medicului să indice efectuarea coagulogramei. E

Argumentare | În ELA creşte timpul de protrombină şi fibrinogenul.

Recomandare | Se recomandă medicului să indice efectuarea determinării grupului sangvin şi Rh-ului. E

Argumentare | Anticipativ pentru o transfuzie necesară.

Recomandare | Se recomandă medicului să indice efectuarea examenului radiografic pulmonar. E

Argumentare | Deşi examenul radiografic pulmonar este nespecific pentru ELA, el poate arăta semne ale edemului pulmonar acut.

Recomandare | Se recomandă medicului să indice efectuarea ECG-ului. E

Argumentare | ECG-ul poate să prezinte următoarele modificări în ELA:
- tahicardie
- modificări ale ST şi undelor T
- devierea la dreapta a axului inimii

Recomandare | Se recomandă ca medicul ATI să efectueze cateterizarea arterei pulmonare. A

Argumentare | Prin cateterizarea arterei pulmonare se poate evalua şi monitoriza starea pacientei şi eficienţa tratamentului prin determinarea: Ib
- tensiunii arteriale pe cale sângerândă
- fracţiei de ejecţie cardiacă
- determinarea gazelor sangvine şi a
- gradului de oxigenare din artera pulmonară. (9, 10, 11)

Prin cateterizarea arterei pulmonare se poate măsura presiunea din artera pulmonară (de obstrucţie a capilarului pulmonar) şi se calculează debitul cardiac. De asemenea se recoltează sânge pentru determinarea gazelor sangvine şi a saturaţiei în oxigen a sângelui venos amestecat.

5.2 Evaluarea fetală

Standard | Medicul trebuie să evalueze starea fătului în cazul ELA survenite la parturiente: E
- cardiotocografic
  sau
- auscultător

Opţiune	Medicul poate opta pentru efectuarea unui examen ecografic obstetrical.	E
Argumentare	Pentru a evalua starea fătului.	

6 CONDUITĂ

6.1 Conduită de urgenţă

Standard	Medicul trebuie să efectueze un tratament simptomatic care vizează menţinerea funcţiilor vitale.	E
> Standard	Medicul trebuie să asigure împreună cu medicul ATI şi cadrele medii abordarea mai multor linii venoase periferice (v. safenă externă) sau de linii venoase centrale.	E
> Argumentare	Dacă accesul periferic este posibil, plasarea de una sau mai multe canule cu lumen mare (14 G) în vene periferice este mai eficientă decât cateterizarea de urgenţă a unei vene centrale. Cateterizarea unei vene centrale este utilă şi pentru monitorizarea presiunii venoase centrale.	
Standard	Medicul trebuie să acţioneze în primul rând pentru tratarea: - insuficienţei respiratorii acute şi a - hipotensiunii arteriale	E
Argumentare	Asigurarea tratamentului insuficienţei respiratorii (ce include administrarea de oxigen pe mască sau intubarea orotraheală şi ventilaţia mecanică) trebuie să preceadă tratamentul hipotensiunii arteriale.	
Standard	Medicul trebuie să indice administrarea de oxigen pe mască, pacientei până la o eventuală intubare.	E
Argumentare	Administrarea de oxigen se efectuează pentru menţinerea unei SaO2 normale (92 - 100%).	
Standard	Medicul ATI trebuie să evalueze cazul din punct de vedere respirator şi tot el trebuie să decidă protezarea respiratorie.	E
> Standard	Medicul trebuie să trateze hipotensiunea arterială prin administrare de substanţe cristaloide şi administrarea de sânge sau produse din sânge.	E
> Standard	Medicul trebuie să indice, administrarea unei substanţe vasopresoare: Dopaminum 2 - 5 mcg/kg/min iv sau adrenalinum 2 - 4 mcg/min. (1)	E
> Argumentare	Vasopresoarele sunt indicate în cazul în care nu se poate obţine stabilizarea tensiunii arteriale prin măsurile standardului precedent.	
Standard	În cazul stopului cardio-respirator al pacientei medicul trebuie să iniţieze resuscitarea cardio-pulmonară, după un protocol privind suportul vital cardiac.	E
Standard	Medicul trebuie să efectueze tratamentul profilactic al hemoragiei prin coagulopatie de consum, individualizat, prin administrarea de: - crioprecipitat, dacă fibrinogenul este sub 100 mg% (2, 3) - masă trombocitară, dacă trombocitele sunt sub -50.000/mm^3 - factor VII recombinat 20 - 120 mcg/kg, în toate situaţiile	A
Argumentare	După începerea tratamentului vizând hipotensiunea arterială şi insuficienţa respiratorie acută, se va avea în vedere posibilitatea apariţiei tulburărilor de coagulare. Administrarea de factor VII recombinat se va face cu respectarea următoarelor condiţii: - nr. de trombocite peste 50 000/mm^3 - fibrinogen peste 50 mg% şi - pH >/= 7,20	Ib
Opţiune	Medicul poate să indice administrarea de preparate cortizonice în scopul modulării răspunsului imun: Hydrocortizonum 500 mg iv la 6 ore.	E
Argumentare	ELA este considerată ca fiind o reacţie anafilactică la antigenele celulelor amniotice. De aceea cortizonii pot să-şi găsească rolul în tratamentul ELA. Nu există dovezi ştiinţifice concludente care să dovedească eficienţa lor.	
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze operaţia cezariană sub anestezie generală de îndată ce starea pacientei o permite. (7)	E
Argumentare	Alegerea tipului de anestezie reprezintă decizia medicului ATI. Se recomandă efectuarea anesteziei generale din cel puţin 2 motive: - controlul mai bun al pacientei din punct de vedere hemodinamic	

şi
- evitarea riscului, existent în cazul anesteziilor de conducere, de apariţie a hematoamelor

6.2 Conduita în cazul complicaţiilor

Standard	Medicul trebuie să trateze complicaţiile previzibile (cele mai frecvente) care apar la supravieţuitoare.	E
> Standard	În cazul edemului pulmonar acut medicul trebuie să indice ca administrarea de lichide să se efectueze cu prudenţă.	E
> Recomandare	În cazul insuficienţei ventriculare stângi se recomandă medicului să indice administrarea de inotrope.	E
> Standard	În cazul hemoragiilor prin tulburări de coagulare medicul trebuie să indice administrarea în scop curativ de crioprecipitate, masă trombocitară şi factor VII recombinat. (9)	E
> Standard	Medicul trebuie să efectueze de urgenţă tratamentul chirurgical în cazul în care măsurile medicale nu sunt eficiente în oprirea hemoragiei uterine. (5, 6)	B
> Argumentare	Amânarea deciziei de intervenţie operatorie poate permite instalarea CID.	III
>> Opţiune	În condiţiile standardului de mai sus, medicul poate opta pentru practicarea: (5, 6) - histerectomiei totale - ligaturii arterelor hipogastrice - embolizării arterelor uterine	E
>> Argumentare	Metodele de mai sus nu sunt caracteristice hemoragiilor din ELA. Împreună cu mijloacele medicale pot duce la stăpânirea hemoragiei. (9)	
Standard	În absenţa condiţiilor necesare pentru efectuarea intervenţiei chirurgicale de hemostază medicul trebuie să: - trateze prin mijloace medicale tulburările de coagulare şi să - asigure transferul rapid al pacientei spre cel mai apropiat serviciu chirurgical ce permite tratamentul adecvat	E

6.3 Capcane de diagnostic şi conduită

Standard	Medicul trebuie să nu ezite a acţiona rapid în prezenţa ELA.	E
Argumentare	ELA presupune un diagnostic clinic şi anume diagnosticul de şoc cardio-pulmonar, tratamentul efectuat fiind unul simptomatic conform protocoalelor de resuscitare cardio-pulmonară.	
Standard	În cazul ELA survenită în travaliu, medicul trebuie să nu ezite să efectueze operaţia cezariană post-mortem în cazul eşecului măsurilor de resuscitare maternă.	A
Argumentare	Cezariana trebuie efectuată după 5 minute de lipsă a răspunsului la resuscitarea cardio-pulmonară în scopul salvării fătului. (7) Efectuarea cezarienei post-mortem este condiţionată de prezenţa semnelor de viabilitate fetală (BCF-uri demonstrabile cardiotocografic sau ecografic).	Ia
Standard	Medicul trebuie să nu ezite a diagnostica o ELA (şi de a acţiona în consecinţă) după un avort spontan sau la cerere, sau alte manevre invazive intraamniotice.	E

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să efectueze în paralel cu tratamentul pacientei monitorizarea continuă a acesteia (vezi cap. 5.2.3.).	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul ATI să efectueze cateterizarea arterei pulmonare cu plasarea unei sonde Swan-Ganz în caz de instabilitate hemodinamică (vezi cap. Evaluare şi diagnostic).	E
Standard	Medicul trebuie să efectueze în paralel cu tratamentul pacientei monitorizarea fetală continuă (vezi cap. 5.3.).	E
Standard	Medicul trebuie să indice un consult neurologic în cazul deficitelor neurologice.	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care	E

	efectuează tratamentul unei ELA să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	
Standard	Medicul OG în colaborare cu cel de specialitate ATI, trebuie să efectueze tratamentul pacientei în secţia ATI.	E
Standard	Medicul curant trebuie să solicite de urgenţă şeful de secţie Obstetrică, fiind responsabil de măsurile adoptate în intervalul de timp până la venirea acestuia.	E
Standard	Medicul curant trebuie să asigure formarea unei echipe din care să facă parte medicul ATI, neonatolog, alţi medici OG, cadre medii, fiecare acţionând conform competenţei.	E
Standard	Medicul trebuie să realizeze dirijarea cazului către maternităţi de nivel III, doar în timpul al doilea, după stabilizarea hemodinamică şi cardiorespiratorie a pacientei.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Morgan M. Amniotic fluid embolism. Anaesthesia 1979; 34:20-32.
2. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1158-69.
3. Sharon Davies, Amniotic fluid embolus: a review of the literature, Obstetrical And Pediatric Anesthesia, 5/2/2001, 169-182.
4. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1158-69.
5. Sharon Davies, Amniotic fluid embolus: a review of the literature Canadian Journal of Anesthesia 48:88-98 (2001).
6. McDougall RJ, Duke GJ. Amniotic fluid embolism syndrome: case report and review. Anaesth Intensive Care 1995; 23:735-40.
7. Dudney TM, Elliott CG. Pulmonary embolism from amniotic fluid, fat, and air. Prog Cardiovasc Dis 1994; XXXVI:447-74.
8. Sterner S, Campbell B, Davies S. Amniotic fluid embolism. Ann Emerg Med 1984; 13:343-5.

Evaluare şi diagnostic

1. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1158-69.
2. Sharon Davies, Amniotic fluid embolus: a review of the literature Canadian Journal of Anesthesia 48:88-98 (2001).
3. McDougall RJ, Duke GJ. Amniotic fluid embolism syndrome: case report and review. Anaesth Intensive Care 1995; 23:735-40.
4. Dudney TM, Elliott CG. Pulmonary embolism from amniotic fluid, fat, and air. Prog Cardiovasc Dis 1994; XXXVI:447-74.
5. Sterner S, Campbell B, Davies S. Amniotic fluid embolism. Ann Emerg Med 1984; 13:343-5.
6. Tramoni G, Boisson C, Gamerre L, Clement HJ, Bon C, Rudigoz RC, Viale JP. Amniotic fluid embolism: a review, Ann Fr Anesth Reanim. 2006 Jun; 25(6):599-604.
7. Morgan M. Amniotic fluid embolism. Anaesthesia 1979; 34:20-32.
8. Martin RW. Amniotic fluid embolism. Clin Obstet Gynecol 1996; 39:101-6.
9. Sharon Davies, Amniotic fluid embolus: a review of the literature, Obstetrical And Pediatric Anesthesia, 5/2/2001, 169-182.
10. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1158-69.
11. de Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:760-6.

Conduită

1. Byrick RJ. Comment implantation syndrome: a time limited embolic phenomenon (Editorial). Can J Anaesth 1997; 44:107-11.
2. Rodgers GP, Heymach GJ III. Cryoprecipitate therapy in amniotic fluid embolization. Am J Med 1984; 76:916-20.
3. Davies S. Amniotic fluid embolus: a review of the literature. Can J Anaesth. 2001; 48(1): 88-98.
4. Morgan M. Amniotic fluid embolism. Anaesthesia 1979; 34:20-32.
5. Martin RW. Amniotic fluid embolism. Clin Obstet Gynecol 1996; 39:101-6.
6. Hogberg U, Joelsson I. Amniotic fluid embolism in Sweden, 1951 - 1980. Gynecol Obstet Invest 1985; 20:130-7.
7. Davies MG, Harrison JC. Amniotic fluid embolism: maternal mortality revisited. British Journal of Hospital Medicine 1992; 47:775-6.
8. Sharon Davies, Amniotic fluid embolus: a review of the literature, Obstetrical And Pediatric Anesthesia, 5/2/2001, 169-182.

9. Tramoni G, Boisson C, Gamerre L, Clement HJ, Bon C, Rudigoz RC, Viale JP. Amniotic fluid embolism: a review, Ann Fr Anesth Reanim. 2006 Jun; 25(6):599-604.

ANEXE

9.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
9.2. Medicaţia menţionată în ghid

9.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic și documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile și că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

9.2 Medicaţia menţionată în ghid

Numele medicamentului	Adrenalinum
Indicaţii	Dozele terapeutice diminuează congestia și edemul mucoaselor (prin vasoconstricţie și micșorarea permeabilităţii capilare), stimulează inima și cresc ușor presiunea sistolică, au acţiune bronhodilatatoare; local provoacă vasoconstricţie și poate opri hemoragiile capilare. Efectele se datoresc acţiunii simpatomimetice directe (stimulare alfa- și beta-adrenergică). Urgenţe alergice - șoc anafilactic, angioedem

	laringian; stop cardiac (prin asistolie ventriculară); accesul de astm bronşic. Fiole a 1 ml soluţie apoasă injectabilă conţinând epinephrinum hcl. 1 mg.
Doza pentru adulţi	În şocul anafilactic, intravenos lent şi cu multă prudenţă 0,1 - 0,5 mg (0,1 - 0,5 ml din fiolă), diluate cu 10 ml soluţie salină izotonă; dacă nu este posibil, se injectează intramuscular 0,5 - 1 mg (1/2 - 1 fiolă) sau se administrează perlingual 1 mg (20 picături din soluţia pentru uz intern sau o fiolă). În sincopa cardiacă, intravenos lent 0,5 - 1 mg (1/2 - 1 fiolă), eventual repetat după 1 - 15 minute; dacă nu este posibil, se injectează în cavitatea inimii aceeaşi doză.
Contraindicaţii	Hipertensiune arterială, boli miocardice, cardiopatie ischemică, tahicardie şi aritmii ectopice, ateroscleroză, cord pulmonar, hipertiroidism, feocromocitom, glaucom cu unghi îngust, adenom de prostată cu retenţie de urină, insuficienţă renală severă; prudenţă la diabetici, în stările de hipercalcemie şi hipokaliemie.
Interacţiuni	Nu se administrează în timpul anesteziei cu ciclopropanum (scos de pe piaţă) şi halothanum (aritmii grave); prudenţă când se asociază cu atropinum, în anestezie; antidepresivele triciclice şi guanethidinum cresc acţiunile simpatomimetice (prudenţă în dozarea adrenalinei sau se evită).
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină, compatibil cu alăptarea.
Atenţie!	Epinefrina are un indice terapeutic mic, de aceea trebuie folosită numai la indicaţia medicului şi sub control medical; contraindicaţiile sunt relative în condiţii de urgenţă, care pun viaţa în pericol.

Numele medicamentului	Dopaminum
Indicaţii	Dopaminum este un agent simpatomimetic cu efecte directe şi indirecte. Efectul inotrop asupra cordului se asociază cu un efect de accelerare a frecvenţei cardiace, precum şi o incidenţă a aritmiilor, ambele mai reduse decât cele ale isoprenalinumului. Această dublă acţiune a dopaminei prezintă avantajul că poate corecta dezechilibrul hemodinamic, exercitând totodată un efect inotrop asupra cordului, fără tahicardie consecutivă şi în acelaşi timp determinând ameliorarea perfuziei renale. Fiole a 10 ml, conţinând soluţie 0,5% clorhidrat de dopaminum.
Doza pentru adulţi	Conţinutul unei fiole (50 mg) se diluează în 250 ml soluţie salină sau glucoză (soluţii izotone) - (1 ml sau 20 picături conţin 200 mcg dopaminum); se introduce strict intravenos, în perfuzie cu debit constant. Doza se stabileşte în funcţie de starea hemodinamică şi greutatea corporală: se începe cu 285 mcg/kg corp şi minut (14 - 36 picături/minut la adultul de 70 kg), crescând progresiv - doza eficace uzuală, în jurul a 6,5 mcg/kg corp şi minut (45 - 46 picături/minut la 70 kg greutate corporală) poate fi crescută, la nevoie, până la 15 mcg/kg corp şi minut (105 picături/minut la 70 kg greutate corporală); la sfârşitul tratamentului doza se reduce progresiv (se înjumătăţeşte la fiecare oră).
Contraindicaţii	Feocromocitom, aritmii ventriculare, vasoconstricţie periferică cu post-sarcină crescută, tireotoxicoză; prudenţă la bolnavii cu ateroscleroză, la cei cu boli vasculare şi la diabetici (risc crescut de tulburări ischemice).
Interacţiuni	Inhibitorii de monoaminooxidază potenţează efectele dopaminum-ului (se folosesc doze de 10 ori mai mici); asocierea cu ciclopropanum, halothanum şi alte anestezice halogenate favorizează aritmiile; guanethidinum măreşte efectul vasoconstrictor alfa-adrenergic al dopaminum-ului, iar aceasta antagonizează efectul antihipertensiv al guanethidinum-ului; soluţia de dopaminum este incompatibilă cu soluţiile alcaline.
Sarcină şi alăptare	Nu există date care să ateste teratogeneza la animalele de laborator. În clinică nu există date suficiente care să ateste apariţia eventualelor malformaţii sau efecte fetotoxice în timpul gravidităţii. În situaţii de urgenţă, care impun utilizarea lui, acest medicament poate fi prescris.
Atenţie!	Administrarea dopaminum-ului se face obligatoriu sub

	supraveghere clinică și hemodinamică, corectând în prealabil hipovolemia, hipoxemia, acidoza și dezechilibrele electrolitice eventuale.

Numele medicamentului	Hydrocortizonum
Indicații	Glucocorticoid de biosinteză cu acțiune antiinflamatoare-antialergică, utilizat predominant în terapia de urgență. Stări de șoc (chirurgical, obstetrical, traumatic, alergic, toxic, infecțios, cardiogen, din arsuri). Insuficiențe respiratorii: criză acută de astm bronșic, pneumonie prin aspirație, edem laringian. Edem Quincke. Insuficiențe cardio-respiratorii: edem pulmonar acut, gripe cu evoluție severă ș.a. Sindroame neurologice: stări comatoase, edem cerebral, encefalite și meningite acute. Insuficiență suprarenală acută: criză addisoniană acută, stare post-suprarenalectomie. O fiolă de 5 ml (sticlă transparentă) conține 0,025 g hidrocortizonum hemisuccinat într-un ml polietilenglicol 400 (soluția A) însoțită de o fiolă de solvent (soluția B) conținând soluție apoasă de hidrogenocarbonat de sodiu, în concentrație de 0,225%. În urma reacției dintre soluția de hidrocortizonum hemisuccinat și solvent rezultă hidrocortizonum hemisuccinat de sodiu.
Doza pentru adulți	Dozele uzuale variază, în funcție de gravitatea cazului, între 0,100 și 0,500 g; în stările foarte grave, de exemplu, în șoc, se administrează 1 g de preparat în decurs de câteva minute, iar apoi câte 0,500 g la 6 - 8 ore, timp de 3 - 5 zile dacă este nevoie.
Contraindicații	Hidrocortizonum Acetat suspensie injectabilă nu se administrează în articulații intervertebrale, artrite infecțioase, infecții de vecinătate în special cu bacilul Koch. Prudență la sportivi deoarece Hidrocortizonum Acetat suspensie se absoarbe în parte (gluco-corticoizii administrați sistematic figurează pe lista substanțelor dopante).
Interacțiuni	Puțin importante
Sarcină și alăptare	Categoria C - siguranță incertă a utilizării în sarcină, compatibil cu alăptarea.
Atenție!	După administrare îndelungată a unor doze mari este posibilă apariția semnelor de epuizare corticosuprarenală și antehipofizară.

Numele medicamentului	Factor de coagulare VIIa recombinat
Indicații	Tratamentul sângerărilor serioase. Prevenirea sângerărilor excesive legate de intervențiile chirurgicale. Acționează prin activarea sistemului de coagulare la locul sângerări determinate de dezvoltarea inhibitorilor împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX.
Doza pentru adulți	După reconstituire medicamentul trebuie injectat intravenos pe o durată de 2 - 5 minute (injecție bolus). Doze: 3 - 6 KIU (60 - 120 mcg) per kg corp pe o singură doză. Doza inițială este în mod obișnuit de 4,5 KIU (90 mcg) pe Kg/corp.
Contraindicații	Nu trebuie administrat în perfuzie sau amestecat cu soluții perfuzabile.
Interacțiuni	Categoria C - siguranță incertă a utilizării în sarcină. Trebuie evitată asocierea cu produse protrombinice; experiență limitată referitor la asocierea cu antifibrinolitice.
Sarcină și alăptare	Prudență în perioada de alăptare (nu se cunoaște dacă trece în laptele matern).
Atenție!	Rareori se observă efecte secundare serioase. În rare ocazii pot apărea reacții ca urticarie, prurit, febră, greață, cefalee, disconfort general sau modificări ale tensiunii arteriale. Au fost raportate efecte adverse majore, posibil legate de tratamentul cu Factor de coagulare VIIa recombinant în șapte cazuri (insuficiența renală, ataxie, tulburări cerebro-vasculare, angină pectorală, aritmie atrială și șoc circulator).

ANEXA 10

Hemoragiile severe în periodul III și IV al nașterii pe cale vaginală

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare și diagnostic
6 Conduită
6.1 Conduită profilactică
6.1.1 Dirijarea activă a Periodului III al nașterii
6.1.1.1 Conduită medicală profilactică - Administrarea de medicamente uterotonice
6.1.1.2 Monitorizarea profilactică a pacientei cu factori de risc pentru hemoragie în Periodul III și IV
6.1.2 Conduită profilactică în Periodul IV
6.1.2.1 Conduită obstetricală
6.1.2.1.1 Examinarea placento-membranară
6.1.2.1.2 Masajul uterului
6.2 Conduita profilactică la pacientele cu factori de risc pentru HGP3-4
6.3 Conduită curativă
6.3.1 Conduita precoce în HGP3-4
6.3.1.2 Controlul uterin
6.3.2 Tratamentul cauzelor specifice ale hemoragiei din Periodul III sau IV
6.3.2.1 Conduita în retenţia de placentă încarcerată
6.3.2.2 Conduita în hipotonia uterină
6.3.2.3 Conduita în retenţia de fragmente placentare sau membrane
6.3.2.4 Conduita în cazul leziunilor traumatice ale părţilor moi materne
6.3.2.5 Conduita în tulburările de coagulare secundare hemoragiei, congenitale sau câștigate
6.3.2.6 Conduita în hemoragiile rezistente la tratamentul specific
6.3.3 Conduita chirurgicală a HGP3-4
6.3.4 Conduita în hemoragia posthisterectomie (2, 6, 13)
7 Urmărire și monitorizare
7.1 Monitorizarea pacientei cu hemoragie în Periodul III sau IV
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
9.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
9.2 Medicaţia menţionată în ghid
9.3 Materiale necesare a se afla în sala de naștere pentru tratamentul HGP3-4

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor
- Şef de lucrări Dr. Daniel Mureşan

Membri
- Şef de lucrări Dr. Gheorghe Cruciat
- Dr. Gabriela Caracostea
- Dr. Tunde Kovacs

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu
- Profesor Dr. Bela Szabo

Abrevieri

HGP3-4	Hemoragiile genitale în periodul III şi IV
i.m.	Intra-muscular
i.v.	Intra-venos
ml	Mililitru
mUI	Miliunităţi internaţionale
p.e.v.	Perfuzie endovenoasă
U.I.	Unităţi internaţionale
KIU	Kilounităţi internaţionale

1 INTRODUCERE

Hemoragiile legate de sarcină reprezintă cea mai importantă cauză de deces matern în România. Peste 50% din decesele materne survin în primele 24 de ore după naştere, cele mai multe fiind datorate sângerărilor masive. (1)

Epidemiologie:
Hemoragiile în periodul III şi IV (HGP3-4) afectează între 5 - 15% dintre parturiente. (2, 3)
HGP3-4 pot produce decesul mamei prin şoc hipovolemic şi prin tulburări de coagulare.
Definiţie
- sângerare în periodul III şi IV care depăşeşte 500 ml la o naştere pe cale naturală (3)
Comentarii
- Evaluarea pierderii de sânge este de obicei imprecisă.
- HGP3-4 se mai poate defini ca o sângerare ce determină o scădere a hematocritului cu mai mult de 10%. Este un diagnostic retrospectiv, dar nu ajută clinicianul în faţa unei hemoragii abundente. (3)
- HGP3-4 se poate defini (Coombs) ca orice sângerare care necesită corecţie prin transfuzie. Există variaţii în funcţie de atitudinea medicului şi a pacientei faţă de transfuzii.
- definiţia rămâne astfel clinică, subiectivă, fiind reprezentată de orice sângerare masivă în periodul III şi IV care ameninţă stabilitatea hemodinamică a femeii. (4)
Etiologie (15, 4)
- Periodul III
  - Retenţie de placentă
    - Decolată
    - Parţial decolată
    - Aderentă
  - Leziuni traumatice ale filierei pelvi-genitale
- Periodul IV
  - Resturi placentare
  - Hipotonie uterină
  - Leziuni traumatice ale filierei pelvi-genitale
  - Coagulopatii congenitale sau dobândite
Coagulopatiile pot fi primitive sau pot fi secundare uneia din primele 3 cauze (orice sângerare masivă în periodul III şi IV poate determina la un moment dat şi tulburări de coagulare).
Factori de risc
Există anumiţi factori care plasează gravidele în categoria cu risc crescut de hemoragie severă în periodul III şi IV.
Gravidele anemice prezintă un risc crescut deoarece ele tolerează greu chiar pierderi minore de sânge. (5, 4)
În funcţie de mecanismul HGP3-4 factorii de risc cei mai frecvenţi sunt: (3)
- Hipotonia uterină:
  - Uter supradestins prin: polihidramnios, sarcini multiple, macrosomie
  - Scăderea rezervelor funcţionale a miometrului: travaliu precipitat, travaliu prelungit, multiparitate
  - Corioamniotită: febră, ruptură prematură de membrane
  - Anomalii funcţionale şi anatomice ale uterului: fibroame, malformaţii uterine
  - Anestezii de conducere
  - Hipotonia uterină la sarcinile anterioare
  - Mare multiparitate
  - Placenta praevia
  - După travaliu declanşat sau dirijat cu doze mari de oxytocinum
- Retenţie de fragmente placentare:
  - placenta cu aderenţă anormală: accreta, increta, percreta
  - reţinere de lobi placentari aberanţi
  - chirurgie anterioară pe uter
- Leziuni traumatice ale tractului genital:
  - leziuni ale colului, vaginului sau perineului prin: naştere precipitată sau manevre obstetricale
  - ruptura uterină: a uterului cicatriceal sau indemn
  - inversiune uterină: placentă fundică aderentă, multiparitate
- Tulburări ale coagulării:
Există însă numeroase cazuri în care HGP3-4 apare în lipsa oricărui factor de risc.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza metodele de diagnostic în HGP3-4, de a cuantifica riscul şi a stabili o conduită clinică adecvată.
Prezentul Ghid clinic pentru conduita în HGP3-4, se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicină de familie, medicină de urgenţă, ATI, neonatologie, chirurgie generală) care se confruntă cu problematica abordată.
Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:
- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice

- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local şi regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pentru prezentul ghid au fost revizuite Cochrane Library 2006 vol. 4, bazele de date Medline şi Ovid între anii 1970 - 2006, precum şi ghidul în vigoare al Societăţii Britanice de Obstetrică şi Ginecologie privind HGP3-4.

Cuvintele cheie utilizate au fost: hemoragie postpartum, atonie uterină.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Mamaia în perioada 11 - 13 mai 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru "Hemoragiile severe în periodul III şi IV al naşterii pe cale vaginală" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

Standard	Medicul trebuie să: - cunoască faptul ca o gravida prezintă un volum de sânge total de 75 ml./kg faţă de 60 de ml./kg la o femeie în afara sarcinii - precizeze diagnosticul de hemoragie în Periodul III sau IV şi să - evalueze importanţa acesteia. (1)	B
Argumentare	Hemoragia din Periodul III sau IV se manifestă clinic prin sângerare genitală abundentă, rapidă şi prin semnele şocului hipovolemic, manifestările acestuia fiind în corelaţie cu cantitatea de sânge pierdut, astfel: (1, 3) - pierdere de 500 - 1000 ml de sânge (10 - 15% din masa circulantă): şocul e compensat: - nu apar modificări ale tensiunii arteriale - posibil palpitaţii, tahicardie - pierdere de 1000 - 1500 ml de sânge (15 - 25% din masa circulantă): şoc uşor - apare o scădere uşoară a TA, cu maxima de 80 - 100 mm Hg - pacientă cu: - astenie - transpiraţii - tahicardie - pierdere de 1500 - 2000 ml sânge (25 - 35% din masa circulantă): şoc moderat: - scădere accentuată a TA, cu maxima de 70 - 80 mm Hg - pacienta este: - agitată - confuză - palidă - polipneică - oligurică - pierdere de 2000 - 3000 ml (35 - 45% din masa circulantă): şoc sever: - scădere severă a TA, cu maxima de 50 - 70 mm Hg - pacienta este: - în colaps - dispneică - anurică	IIb
Standard	Medicul trebuie să evalueze fiecare gravidă sau parturientă pentru existenţa factorilor de risc pentru HGP3-4. (2)	B
Argumentare	Dacă medicul identifică factori de risc pentru HGP3-4, el trebuie să decidă măsuri suplimentare de evaluare: - identificarea oricărei anomalii a naşterii şi a oricărei patologii asociate care ar putea influenţa evoluţia travaliului şi a delivrenţei - efectuarea unui bilanţ biologic hematologic	IIb
Standard	Dacă în perioada delivrenţei apare o sângerare abundentă medicul trebuie ca simultan cu tratamentul să încerce descoperirea etiologiei hemoragiei prin: (3) - determinarea imediată a cauzei sângerării prin: - verificarea semnelor de decolare a placentei - verificarea integrităţii părţilor moi - efectuarea unui bilanţ biologic hematologic	B
Argumentare	Orice sângerare masivă în Periodul III şi IV poate determina rapid tulburări de coagulare, mai ales dacă există factori de risc. (3)	IIb
> Recomandare	În cazurile de rupturi extensive sau profunde de părţi moi materne, se recomandă medicului obstetrician să solicite medicului ATI să aleagă un tip de analgezie/anestezie cu acţiune rapidă.	
> Argumentare	Pentru a facilita medicului OG inspecţia amănunţită a părţilor moi materne şi rezolvarea de către acesta a eventualelor soluţii de continuitate.	
> Opţiune	Dacă nu beneficiază de prezenţa medicului ATI, medicul poate opta pentru administrarea de pethidinum i.v. lent (vezi anexa 3), în completarea analgeziei locale.	E
> Standard	Medicul trebuie să efectueze controlul uterin manual dacă există suspiciunea unei rupturi comisurale propagate. (3, 7)	E

Standard	Dacă în Periodul IV al naşterii apare o sângerare abundentă, medicul trebuie ca simultan cu tratamentul de reechilibrare să încerce descoperirea etiologiei hemoragiei prin evaluarea pacientei, pe masa ginecologică: (3, 4)
	- determinarea imediată a cauzei sângerării prin:
	  - verificarea prezenţei globului de siguranţă uterin
	  - verificarea integrităţii părţilor moi
	  - verificarea vacuităţii uterine:
	- suplimentarea investigaţiilor necesare, prin recoltarea unei probe de sânge (vezi mai sus)
	- refacerea minuţioasă a anamnezei în scopul căutării unei deficienţe de coagulare a pacientei
		B

Argumentare	Diagnosticul etiologic al HGP3-4 permite un tratament adaptat şi eficient al acesteia. (1, 2, 3)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să diagnosticheze placenta parţial decolată şi încarcerată în periodul III pe baza criteriilor: (3, 5) - neefectuarea delivrenţei după 30 minute după expulzie - apariţia unei hemoragii importante în primele 30 de minute după expulzie - uter ascensionat, relaxat - prezenţa semnelor de decolare placentară (retenţie de placentă)	E
> Standard	Medicul trebuie să diagnosticheze existenţa unei placente accretă când la tentativa de a efectua extracţia manuală de placentă nu se poate identifica planul de clivaj între aceasta şi peretele uterin.	E
> Standard	Medicul trebuie să diagnosticheze hipotonia uterină în Periodul IV pe baza existenţei: (3) - unui uter moale, neretractat şi - sângerării continue sau în valuri cu sânge roşu, fluid, coagulabil	E

> Standard	Medicul trebuie să diagnosticheze retenţia de fragmente placentare în Periodul IV pe baza criteriilor: (3)
	- placenta prezintă lipsuri
	  şi
	- sângerare activă (cu sânge roşu fluid)
	  şi
	- uterul prezintă faze alternative de contracţie şi de relaxare
		E

> Standard	Medicul trebuie să efectueze inspecţia canalului de naştere pe masa ginecologică, sub o iluminare bună, utilizând valve, pentru evidenţierea optimă a fundurilor de sac vaginale şi a colului uterin pe întreaga sa circumferinţă. (5, 2, 3)	B
> Argumentare	Lipsa unei examinări în condiţiile prezentate poate duce la nedescoperirea unor leziuni de părţi moi. (3, 5)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să suspecteze o tulburare de coagulare în absenţa cauzelor de sângerare menţionate anterior, dacă sângerarea continuă. (3, 5)	E
>> Standard	Medicul trebuie să diagnosticheze HGP3-4, prin tulburări de coagulare pe baza: (5, 2) - anamnezei - a antecedentelor pacientei şi a - explorării echilibrului fluidocoagulant	E

6 CONDUITĂ

6.1 Conduită profilactică

6.1.1 Dirijarea activă a Periodului III al naşterii

Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice la toate naşterile dirijarea activă a Periodului III. (4, 5)	A
Argumentare	Pe baza studiilor efectuate, FIGO arată că dirijarea activă a perioadei a III-a a naşterii duce la scăderea frecvenţei HGP3-4, la scăderea cantităţii de sânge pierdut în această perioadă şi la scăderea necesităţii de transfuzii. (6, 7, 8, 5)	Ia

6.1.1.1 Conduită medicală profilactică - Administrarea de medicamente uterotonice

> Standard	În situaţia când se dirijează activ Periodul III, medicul trebuie să recomande unul din protocoalele de administrare a medicamentelor uterotonice, cu eficienţă clinică în prevenirea HGP3-4.	A
> Argumentare	Atitudinea activă în Periodul III este superioară atitudinii pasive în ceea ce priveşte cantitatea de sânge pierdut şi celelalte complicaţii ale	Ia

	delivrenţei. (5)	
> Opţiune	Medicul poate indica administrarea, în momentul degajării umărului anterior la primipare sau la degajarea capului la multipare, de: - oxytocinum i.v. (vezi anexa 3) sau - methylergometrinum i.v. (vezi anexa 3)	A
> Argumentare	Administrarea uterotonicelor determină contracţia bruscă a uterului cu accelerarea decolării placentei. (2, 8)	Ia
Standard	Medicul nu trebuie să indice niciodată administrarea de methylergometrinum la parturiente şi lăuze cu una dintre: - hipertensiune indusă de sarcină - eclampsie - hipertensiune preexistentă sarcinii - angina pectorală - boli vasculare obliterante periferice	A
Argumentare	Există riscul accidentelor vasculare hipertensive induse de methylergometrinum la pacientele cu hipertensiune indusă de sarcină, eclampsie sau boli cardiace sau hipertensiune preexistentă sarcinii. (2, 8)	Ia
	6.1.1.2 Monitorizarea profilactică a pacientei cu factori de risc pentru hemoragie în Periodul III şi IV	
Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea cantităţii de sânge pierdut, a TA şi a pulsului, precum şi a semnelor de decolare a placentei la intervale de 15 minute.	E
Argumentare	Sângele se colectează în recipiente (tăviţă renală) pentru a putea fii măsurat. Depistarea unei afectări hemodinamice a parturientei sau lăuzei permite instituirea precoce a măsurilor terapeutice (1) deoarece: - modificările valorilor TA pot fi uneori tardive - apariţia unei tahicardii > 100 bătăi/minut constituie un semn de alarmă sângerarea persistentă moderată în Periodul IV poate fi la fel de periculoasă ca şi o sângerare abundentă bruscă	
	6.1.2 Conduită profilactică în Periodul IV	
	6.1.2.1 Conduită obstetricală	
Standard	Medicul trebuie să efectueze următoarele manopere obstetricale după delivrenţă. (9)	E
	6.1.2.1.1 Examinarea placento-membranară	
> Standard	Medicul trebuie să efectueze verificarea integrităţii placentei şi a membranelor.	E
> Argumentare	Manevra orientează medicul în conduita pe care o va adopta.	
	6.1.2.1.2 Masajul uterului	
> Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice masajul uterului, (1, 2) până acesta se contractă şi se formează globul de siguranţă, apoi în timpul primelor 2 ore post-partum.	A
> Argumentare	Masajul continuu al uterului determină menţinerea contractată a acestuia şi scade riscul de HGP3-4. (2)	Ia
	6.2 Conduita profilactică la pacientele cu factori de risc pentru HGP3-4	
Standard	Medicul trebuie să indice la pacientele cu factori de risc prezenţi pentru o HGP3-4, următoarele măsuri profilactice: (7) - abordarea unei linii venoase sistematic la toate gravidele de la o dilataţie a orificiului uterin > 5 cm, prin branulă cu debit mare (16 - 18 G) - efectuarea unui bilanţ biologic (vezi cap. Evaluare) - pregătirea unei metode de anestezie/analgezie, în caz de anticipare a manoperelor chirurgicale - dirijarea farmacodinamică şi/sau obstetrică a delivrenţei	A
Argumentare	Existenţa acestor măsuri profilactice permite o intervenţie mai rapidă şi mai eficientă în caz de HGP3-4. (8)	Ia
	6.3 Conduită curativă	
	6.3.1 Conduita precoce în HGP3-4	
Standard	Dacă în Periodul III sau în Periodul IV apare o sângerare abundentă, medicul trebuie să indice iniţierea imediată a procedurilor de tratament: (11) - abordul de linii intravenoase cu debit mare (dacă acest lucru nu a fost deja efectuat)	E

| - recoltarea unei probe de sânge (vezi cap. Evaluare)
| - administrarea de soluţii cristaloide pe liniile
| venoase: ser fiziologic, soluţie Ringer, Dextran,
| în ritm rapid, pentru a menţine stabilă tensiunea
| arterială a pacientei
| - administrare de oxigen pe mască
| - monitorizarea semnelor vitale
| (vezi cap. Monitorizare)

Standard | Medicul trebuie să indice administrarea de soluţii perfuzabile care să înlocuiască cantitatea de sânge pierdut, astfel: E
| - până la o pierdere de 1500 ml sânge, se vor
| administra cristaloizi
| - de la o pierdere mai mare de 1500 ml de sânge se
| vor administra cristaloizi şi sânge în raport de 3:1

6.3.1.2 Controlul uterin

> Standard | Medicul trebuie să indice şi sau să efectueze control uterin (manual sau instrumental) în caz de suspiciune a unor lipsuri placentare sau de membrane. E

>> Recomandare | Se recomandă medicului să indice efectuarea controlului uterin în condiţii de analgezie/anestezie de scurtă durată. (1, 3) B

>> Argumentare | Existenţa unei analgezie/anestezii permite: (3) IIb
| - prevenirea şocului dureros
| - relaxarea orificiului uterin
| - efectuarea manevrei în condiţii mai bune tehnice,
| cu pacienta relaxată şi oferă timpul necesar
| manevrei

6.3.2 Tratamentul cauzelor specifice ale hemoragiei din Periodul III sau IV

6.3.2.1 Conduita în retenţia de placentă încarcerată

Standard | Medicul trebuie să indice în cazul placentei încarcerate cu hemoragie în Periodul III al naşterii: (2, 3) E
| - expresia placentară prin apăsarea fundului uterin
| dacă există semnele clinice ale decolării placentei
| - extracţia manuală de placentă
| - control uterin

6.3.2.2 Conduita în hipotonia uterină

Standard | Medicul trebuie să indice tratamentul hipotoniei prin: B
| - Conduită obstetricală: masajul uterin
| (vezi 6.1.2.1.2.)
| asociat cu
| - Conduită medicală: administrarea de substanţe
| uterotonice (11, 4)

Argumentare | Realizarea contracţiei uterine realizează hemostaza şi oprirea HGP3-4 prin hipotonie. (1, 4) IIb

> Standard | Medicul trebuie să indice administrarea în caz de hipotonie de oxytocinum în p.e.v. continuă. (vezi anexa 3) (3, 4, 6) A

> Argumentare | Administrarea în perfuzie permite menţinerea unui nivel seric permanent ridicat şi eficient, concomitent cu un aport volemic. (8) Ia

> Standard | În colaps circulator, medicul trebuie să indice administrarea de oxytocinum i.m. şi methylergometrinum i.m. (vezi anexa 3). B

> Argumentare | În colaps circulator nu poate fi abordat sistemul venos periferic. (3, 4, 6) III

Standard | Medicul trebuie să indice administrarea de methylergometrinum dacă utilizarea oxytocinului singur nu este eficientă. (vezi anexa 3) (3, 4, 8, 5) B

Argumentare | Administrarea asociată de methylergometrinum şi oxytocinum este mai eficientă în combaterea HGP3-4 (2, 9, 7) decât administrarea lor separată. IIb

Opţiune | Medicul poate să indice în caz de colaps vascular administrarea de methylergometrinum intracervical. (2, 6) A

Argumentare | Evită efectele secundare sistemice şi poate fi utilizată şi în caz de colaps vascular. (3, 4, 6) Ia

Opţiune | Medicul poate să indice administrarea de misoprostolum sublingual sau intrarectal. A

Argumentare | Se poate utiliza în caz de HGP3-4 severe prin hipotonie uterină, pentru că în doze mari determină contracţia tetanică a uterului şi permite obţinerea unui efect rapid. (11, 9, 12) (vezi anexa 3) Ia

6.3.2.3 Conduita în retenţia de fragmente placentare sau membrane

Standard | Medicul trebuie să indice tratamentul retenţiei de E

| fragmente placentare sau membrane prin: (3)
| - Conduită obstetricală: evacuarea uterului prin:
| - controlul cavităţii uterine
| - manual
| sau
| - instrumental cu o chiuretă boantă (Bumm)
| +
| - masaj uterin
| şi
| - Conduită medicală: administrarea de uterotonice

6.3.2.4 Conduita în cazul leziunilor traumatice ale părţilor moi materne

Standard | Medicul trebuie să efectueze sutura tuturor leziunilor identificate. (2, 1, 3) — E

> Argumentare | Nedepistarea şi nerezolvarea unor soluţii de continuitate poate determina sângerări persistente în post-partum.

> Recomandare | Dacă leziunile părţilor moi sunt extinse sau sunt propagate la fundurile de sac vaginale se recomandă medicului să indice efectuarea intervenţiei în blocul operator, cu pacienta anesteziată. — B

Argumentare | Leziunile complexe necesită condiţii de expunere şi anestezie corecte pentru a putea fi rezolvate. (3, 11, 6) — IIb

Standard | Medicul trebuie să încerce să efectueze sutura leziunilor vaginale începând de la unghiul superior al leziunilor şi continuând distal. (2, 3) — E

> Recomandare | Dacă nu poate aborda unghiul superior al leziunilor, se recomandă medicului să înceapă sutura din cel mai sus accesibil punct, urmând ca primele fire puse să servească ca fire tractoare, care să faciliteze apoi abordarea unghiului superior. — E

Standard | Medicul trebuie să trateze hematoamele vaginale prin evacuare şi realizarea hemostazei chirurgicale. (2, 3, 6) — B

Opţiune | După efectuarea manevrelor de hemostază, medicul poate opta pentru meşaj intravaginal strâns.

Standard | Dacă se suspectează existenţa unei rupturi uterine, medicul trebuie să indice demersurile medicale şi administrative pentru efectuarea unei laparotomii de urgenţă. (vezi Ghidul "Ruptura uterină") — E

Argumentare | Lipsa intervenţiei adaptate situaţiei obstetricale determină pierderea de timp preţios şi pune în pericol viaţa pacientei.

6.3.2.5 Conduita în tulburările de coagulare secundare hemoragiei, congenitale sau câştigate

Standard | Medicul trebuie să indice efectuarea în succesiune rapidă a măsurilor de tratament ale: (1, 3) — E
| - hipotoniei
| - retenţiei de fragmente placentare
| - leziunilor de părţi moi
| urmate de:
| - tratamentul specific al coagulopatiei

Recomandare | Se recomandă medicului OG şi ATI să iniţieze cât mai curând posibil consultul medicului hematolog, în scopul diagnosticării şi tratamentului coagulopatiei.

Standard | Concomitent cu măsurile de hemostaza şi reechilibrare volemică, medicul trebuie să indice tratamentul specific al coagulopatiei în colaborare cu medicul ATI prin administrare de: — E
| - factori de coagulare în funcţie de deficitul specific (dacă este posibil)
| - şi/sau
| - plasmă
| - şi/sau
| - masă eritrocitară
| - şi/sau
| - masă trombocitară

Opţiune | Medicul poate să indice folosirea de factor VII activat (vezi anexa 3), sau anticoagulante.

6.3.2.6 Conduita în hemoragiile rezistente la tratamentul specific

Standard | Medicul trebuie să nu indice/efectueze mesajul intrauterin în scop hemostatic. — E

>> Opţiune | Medicul poate să indice în situaţia hemoragiilor rezistente la tratamentul specific, efectuarea embolizării angiografice a arterelor uterine, dacă pacienta poate fi stabilizată până la efectuarea metodei şi dacă există posibilitatea tehnică a — B

		efectuării acesteia.	
>> Argumentare		Embolizarea angiografică a arterelor uterine permite realizarea hemostazei şi conservarea uterului, dar necesită condiţii de dotare tehnică şi de personal complexe. (13)	III
		6.3.3 Conduita chirurgicală a HGP3-4	
Standard		Dacă hemoragia nu se opreşte în ciuda efectuării corecte a tuturor intervenţiilor expuse anterior, iar pacienta prezintă afectare hemodinamică, medicul trebuie să iniţieze alte metode chirurgicale de hemostază. (13)	A
Argumentare		Hemoragia din Periodul III sau IV care nu răspunde la tratament medical rămâne una din cauzele majore ale mortalităţii materne. (3)	Ib
Standard		În prezenţa unei hemoragii severe din Periodul III sau IV, medicul trebuie să indice o atitudine şi o tehnică chirurgicală care depinde de: - de posibilităţile tehnice ale unităţii medicale - de experienţa chirurgicală a obstetricianului - situaţia clinică particulară	E
Standard		Medicul trebuie să efectueze intervenţiile chirurgicale de corectare a sângerării de cauză uterină, prin laparotomie mediană.	A
Argumentare		Laparotomia mediană asigură un câmp operator mai mare şi permite cea mai rapidă cale de soluţionare chirurgicală a hemoragiei care nu răspunde la tratament medical (una din cauzele majore ale mortalităţii materne). (9)	Ia
Recomandare		În aceste situaţii se recomandă medicului să efectueze, în funcţie de condiţiile clinice şi în funcţie de experienţă, una sau mai multe din următoarele manopere chirurgicale de hemostază: - Ligatura vaselor uterine şi utero-ovariene - Ligatura arterei iliace interne - Histerectomia de hemostază	E
		6.3.4 Conduita în hemoragia posthisterectomie (2, 6, 13)	
Recomandare		Se recomandă medicului ca decizia de reintervenţie în scop hemostatic să fie individualizată.	E
Argumentare		Deoarece hemoragia poate continua sau reapare, după intervenţiile chirurgicale efectuate în scop hemostatic, decizia de reintervenţie în scop hemostatic reprezintă un act de maturitate profesională şi va fi adoptată în urma unui consult interdisciplinar într-o unitate medicală cu posibilităţi adecvate de terapie intensivă.	
Standard		Medicul trebuie să indice în hemoragia posthisterectomie efectuarea hemostazei de tip Miculitz a pelvisului.	B
Argumentare		Poate exista o sângerare abundentă posthisterectomie prin anomalii de coagulare asociate cu sângerări din vase mici care se retractă în spaţiul retroperitoneal şi cărora nu li se poate efectua izolare şi hemostază chirurgicală (ligatură sau coagulare). (10)	IIb
Opţiune		Medicul poate utiliza pelicule hemostatice locale înainte de efectuarea hemostazei de tip Miculitz a pelvisului.	
Opţiune		Medicul poate indica asociat metodelor chirurgicale administrarea de factor VIIa recombinat activat i.v.	E
Argumentare		Administrarea de factor VIIa recombinant activat i.v., are o bună eficienţă în stoparea HGP3-4 posthisterectomie.	

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

		7.1 Monitorizarea pacientei cu hemoragie în Periodul III sau IV	
Standard		Medicul trebuie să indice: - monitorizarea semnelor vitale: TA, puls, respiraţii, semne de conştienţă, diureză (2)	E
Opţiune		Medicul poate să indice urmărirea stării pacientei şi prin: - montarea unui pulsoximetru pentru a analiza în permanenţă saturaţia în oxigen a lăuzei - utilizarea unui monitor multifuncţional de terapie intensivă: EKG, TA invazivă, presiune venoasă centrală	E
Argumentare		Evaluarea complexă, permanentă a pacientei cu HGP3-4 permite ameliorarea atitudinii terapeutice.	
Standard		Pentru a urmări dinamica evoluţiei unei anomalii de	E

	coagulare, medicul trebuie să indice efectuarea rapidă a testelor de coagulare. (vezi cap. Evaluare și diagnostic)	
Standard	După delivrență medicul trebuie să indice (1, 2) supravegherea lăuzei în sala de naștere în primele 2 ore post-partum.	E
Argumentare	Riscul apariției HGP3-4 este prezent în această perioadă și necesită o urmărire atentă a lăuzei	

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul unei HGP3-4 să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Medicii din unitățile de nivel I care identifică gravide cu factori de risc pentru HGP3-4, trebuie să le trimită înaintea travaliului în unități de nivel II sau III.	E
Standard	Medicul dintr-o unitate medicală care are o pacientă cu HGP3-4, care nu răspunde la tratamentul specific, trebuie să indice transferul pacientei cu ambulanța într-o unitate de nivel III, cu anunțarea prealabilă telefonică a acesteia.	E
Standard	În cazul hemoragiilor rezistente la tratamentul specific medicul trebuie să indice, efectuarea rapidă a următoarelor proceduri administrative: - formarea unei echipe medicale interdisciplinare - anunțarea medicului șef de secție	E
Standard	Medicul trebuie să scadă mortalitatea și morbiditatea corelată cu HGP3-4, prin: (1) - profilaxie - diagnostic precoce - intervenție terapeutică rapidă, adecvată, sincronizată, etapizată	B
Argumentare	Deoarece HGP3-4 e responsabilă de 25 - 30% din mortalitatea maternă. (2)	IIb

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", Vital statistics - an overview Dapiens Publishing, 2006, pag. 11 - 17, 17 - 35, 55 - 58.
2. JOGC, November 2003, nr. 136. "Management of the third stage of labour to prevent postpartum hemorrhage", pag. 1 - 3.
3. Schurmans Nan, MacKinnon Catherine "Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage", SOGC Clinical Practice Guidelines, no. 88, April 2000, pag. 1 - 11.
4. Cunningham F.G. "Cap. 35 Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, pag. 809 - 855.
5. Allan J. Jacobs "Causes and treatment of postpartum hemorrhage", 2006 UpToDate, pag. 1 - 13.

Evaluare și diagnostic

1. Schurmans Nan, MacKinnon Catherine "Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage", SOGC Clinical Practice Guidelines, no. 88, April 2000, pag. 1 - 11
2. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", Vital statistics - an overview Dapiens Publishing, 2006, pag. 11 - 17, 17 - 35, 62 - 98
3. Cunningham F.G. "Cap. 35 Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, pag. 809 - 855
4. JOGC December 2004, nr. 152, "FIGO/ICM Global Initiative to Prevent Post-Partum Hemorrhage", pag. 1100 - 1102
5. Allan J. Jacobs "Causes and treatment of postpartum hemorrhage", 2006 UpToDate, pag. 1 - 13

Conduită

1. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", Vital statistics - an overview Dapiens Publishing, 2006, pag. 98 - 156, 194 - 326
2. Allan J. Jacobs "Causes and treatment of postpartum hemorrhage", 2006 UpToDate, pag. 1 - 13
3. Cunningham F.G. "Cap. 35 Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, pag. 809 - 855
4. JOGC December 2004, nr. 152, "FIGO/ICM Global Initiative to Prevent Post-Partum Hemorrhage", pag. 1100 - 1102
5. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. "Active versus expectant management in the third stage of labour" Cochrane Database Syst Rev. 2000; (3):CD000007
6. Schurmans Nan, MacKinnon Catherine "Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage", SOGC Clinical Practice Guidelines, no. 88, April 2000, pag. 1 - 11
7. ACOG Practice Bulletin "Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Ginecologists - Postpartum Hemorrhage" vol. 108, no. 4, oct. 2006, pag 1039 - 1047
8. Elbourne DR, Prendiville WJ, Carroli G, Wood J, McDonald S "Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour" Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4):CD001808
9. Mousa HA, Alfirevic Z "Teatment for primary postpartum haemorrhage" Cochrane Library 2006, vol. 4

10. John E. Turrentine, Martin Aviles, Joseph S. Novak "Clinical Protocols in obstetrics and Gynecologt: the TAN book", The Partenon Publishing Group, 2000
11. Gulmezoglu AM, Forna F., Villar J. "Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage" Cochrane Review Cochrane Database Syst Rev. 2004; (1):CD000494
12. Hofmeyr GJ, Walraven G, Gulmezoglu AM, Maholwana B, Alfirevic Z, Villar J "Misoprostol to treat postpartum haemorrhage: a systematic review" BJOG, 2005 May; 112(5):547-53
13. Sergent F., Resch B., "Hemorragies graves de la delivrance: ligatures vasculaires, hysterectomie ou embolisation?" EMC - Gynecologie Obstetrique 2 (2005), pag. 125 - 136

Urmărire şi Monitorizare

1. Schurmans Nan, MacKinnon Catherine "Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage", SOGC Clinical Practice Guidelines, no. 88, April 2000, pag. 1 - 11
2. Allan J. Jacobs "Causes and treatment of postpartum hemorrhage", 2006 UpToDate, pag. 1 - 13

Aspecte administrative

1. Cunningham F.G. "Cap. 35 Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, pag. 809 - 855
2. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", Vital statistics - an overview Dapiens Publishing, 2006, pag. 98 - 156, 194 - 326

ANEXE

10.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
10.2. Medicaţia menţionată în ghid
10.3. Materiale necesare a se afla în sala de naştere pentru tratamentul HGP3-4

9.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic și documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile și că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări. (nivele de dovezi Ia sau Ib)
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări. (nivele de dovezi IIa, IIb sau III)
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu. (nivele de dovezi IV) Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine

	conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

9.2 Medicaţia menţionată în ghid

Numele medicamentului	Oxytocinum
Indicaţii	Produce contracţii ritmice ale uterului gravid, cu efect progresiv pe măsura creşterii vârstei gestaţionale şi a apariţiei de receptori ocitocici la nivelul uterului. În doze mici determină creşterea frecvenţei şi intensităţii contracţiilor uterine; în doze mari determină contractura tetanică a uterului; vasopresor şi antidiuretic. f de 2 ml/2 UI sau 1 ml/5 UI
Doze	Iniţial p.e.v. 1 - 2 mUI/min, se creşte cu 1 - 2 mUI/min la fiecare 30 min până la contractilitate uterină adecvată sau maxim 20 mUI/min (10 UI la 1000 ml soluţie cristaloidă); administrare în travaliu doar în p.e.v.! 2 UI i.v. = doza administrată pentru dirijarea Periodului III 2 UI i.v. = doza administrată profilactic pacientei cu antecedente de hemoragie în delivrenţă sau cu factori de risc pentru hemoragie în Periodul III sau IV sau HGP3-4, dacă se efectuează control uterin 2 UI i.v. = doza administrată în Periodul IV 10 UI (5 f de 2 U.I. sau 2 f de 5 U.I.) în p.e.v. 1000 ml glucoza 5% în ritm de 10 - 15 pic/min timp de 4 ore dacă există un risc major de hemoragie în postpartum 10 UI în p.e.v. 500 ml ser fiziologic în ritm de 10 - 20 pic/min timp de 4 ore dacă există atonie uterină 10 UI i.m. = doza în postpartum în caz de atonie uterină şi colaps circulator
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, HTAIS severă, hiperdinamică uterină, prezentaţii distocice, travalii în care naşterea pe cale vaginală trebuie evitată (neoplasm cervical, prolabare de cordon, placenta praevia totală, vase praevia).
Interacţiuni	Creşte efectul hipertensiv al simpatomimeticelor.
Sarcină şi alăptare	Categoria X - contraindicat în sarcină; precauţie în alăptare
Atenţie!	Risc de hipotensiune, aritmii, stop cardiac la injectare bolus; intoxicaţie cu apă la aport oral hidric; monitorizare fetală.

Numele medicamentului	Methylergometrinum
Indicaţii	Alcaloid care produce contracţia tetanică a uterului; fiole de 1 ml/0.2 mg.
Doza pentru adulţi	0.2 ml i.v. = doza administrată pentru dirijarea Periodului III 0.2 ml i.m. = doza administrată în primul minut în postpartum În hipotonia uterină: 0.2 ml i.v. lent (efectul apare în 10 secunde), repetabilă la 30 min, sau 0.2 ml diluat în 500 ml ser fiziologic şi administrat în debitul necesar efectului uterotonic, sau 0.2 ml i.m. (efectul apare în 7 min) 0.2 ml intracervical în caz de atonie uterină şi colaps circulator
Contraindicaţii	Vezi 6.1.1.1.
Interacţiuni	Nu se asociază cu vasoconstrictoarele.
Sarcină şi alăptare	Categoria X - contraindicat în sarcină şi travaliu până la degajarea umărului
Atenţie!	Efecte secundare: dozele mari pot provoca greaţă, vomă, dureri pelviene, hipertensiune arterială trecătoare; injectarea intravenoasă rapidă (în mai puţin de 1 minut) poate fi cauză de hipertensiune arterială bruscă (chiar de accidente cerebro-vasculare), parestezii, ameţeli, cefalee, tinitus, palpitaţii, dureri precordiale, dispnee, sudoraţie; rareori erupţii cutanate.

Numele medicamentului	Misoprostolum
Indicaţii	HGP3-4 severe; determina contracţia tetanică a uterului la doze mari; tablete de 200 mcg.
Doza pentru adulţi	În HGP3-4 severe = doze de 200 mcg p.o. și 400 mcg sublingual, sau 800 - 1000 mcg intrarectal, pentru a obține efect rapid. 400 - 600 micrograme p.o. în primul minut în postpartum
Contraindicaţii	Sarcina, paciente cu intoleranţă la prostaglandine.
Interacţiuni	Poate crește efectul oxytocinum-ului (trebuie așteptat 6 - 12 ore după administrarea misoprostolulum-ului pentru a se administra oxytocinum), fără interacţiuni cu antiinflamatoriile nesteroidiene.
Sarcină și alăptare	Categoria X - contraindicat în sarcină
Atenţie!	Determină contracţia tetanică a uterului la doze mari; efecte secundare: greţuri, vărsături, cefalee, bronhospasm, diaree, hipertermie și hipertensiune, bradicardie.

Numele medicamentului	Factor de coagulare VIIa recombinant
Indicaţii	Tratamentul sângerărilor serioase. Prevenirea sângerărilor excesive legate de intervenţiile chirurgicale. Acţionează prin activarea sistemului de coagulare la locul sângerări determinate de dezvoltarea inhibitorilor împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX.
Doza pentru adulţi	După reconstituire medicamentul trebuie injectat intravenos pe o durată de 2 - 5 minute (injecţie bolus). Doze: 3 - 6 KIU (60 - 120 mcg) per kg corp pe o singură doză. Doza iniţială este în mod obișnuit de 4,5 KIU (90 mcg) pe Kg/corp.
Contraindicaţii	Nu trebuie administrat în perfuzie sau amestecat cu soluţii perfuzabile.
Interacţiuni	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină Trebuie evitată asocierea cu produse protrombinice; experienţă limitată referitor la asocierea cu antifibrinolitice.
Sarcină și alăptare	Prudenţă în perioada de alăptare (nu se cunoaște dacă trece în laptele matern).
Atenţie!	Rareori se observă efecte secundare serioase. În rare ocazii pot apărea reacţii ca urticarie, prurit, febră, greaţă, cefalee, disconfort general sau modificări ale tensiunii arteriale. Au fost raportate efecte adverse majore, posibil legate de tratamentul cu Factor de coagulare VIIa recombinant în șapte cazuri (insuficienţa renală, ataxie, tulburări cerebro-vasculare, angină pectorală, aritmie atrială și șoc circulator).

Numele medicamentului	Pethidinum
Indicaţii	Dureri puternice în colici (asociat cu antispastice), infarct miocardic acut, cancer, dureri postoperatorii, pregătirea anesteziei generale și a intervenţiilor chirurgicale, analgezia obstetricală (în special în prezenţa contracţiilor uterine); poate fi util în edemul pulmonar acut. Fiole 0,100 g.
Doza pentru adulţi	Analgezic: adulţi: s.c. sau i.m. 25 - 100 mg sau 25 - 50 mg în injecţie i.v. lentă. Analgezie în obstetrică: 50 - 100 mg i.m. sau s.c. (odată cu apariţia contracţiilor uterine la intervale regulate). Această doză se poate repeta după 1 - 3 ore, dacă este necesar. Medicaţie preoperatorie: 50 - 100 mg i.m. sau s.c. cu aproximativ 1 oră înainte de operaţie; Ca adjuvant în anestezia generală IOT: 10 - 25 mg în injecţie i.v. lentă. Dozele recomandate sunt 100 mg pentru o dată și 300 mg pentru 1 zi.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate la produs sau la oricare dintre excipienţii săi. Insuficienţă hepatocelulară gravă.

	Traumatisme craniene şi hipertensiune intracraniană. Stări convulsive. Intoxicaţie alcoolică acută şi delirum tremens. Tratament concomitent cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), agonişti - antagonişti morfinici. Alăptare. Insuficienţă respiratorie. Sindrom abdominal acut de etiologie necunoscută. Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.
Interacţiuni	Nu se asociază cu IMAO şi neuroleptice fenotiazinice (risc mare de reacţii toxice).
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină Nu există suficiente date pentru a evalua eventualele malformaţii fetale determinate de administrarea de pethidinum în timpul sarcinii. Deoarece străbate bariera feto-placentară, administrarea sa în timpul travaliului determină la făt scăderea semnificativă a frecvenţei cardiace, iar la nou-născut poate determina deprimare respiratorie şi dificultate la supt. În plus, metabolitul activ al pethidinum-ului (norpetidina), se acumulează la făt datorită timpului crescut de înjumătăţire plasmatică. Acumularea depinde de doza totală administrată în timpul travaliului şi de intervalul dintre administrări şi poate determina influenţarea funcţiilor neurocomportamentale ale nou-născutului. De aceea: - în primul trimestru de sarcină nu se recomandă administrarea de pethidinum 100 mg/2 ml. - în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină administrarea de pethidinum 100 mg/2 ml (înainte de travaliu) trebuie făcută cu prudenţă şi numai dacă potenţialul beneficiu matern depăşeşte riscul potenţial fetal. Pethidinum 100 mg/2 ml este contraindicat femeilor care alăptează, deoarece se elimină în laptele matern. S-au raportat cazuri de hipotonie musculară şi pauze respiratorii la sugarii alimentaţi la sân, ai căror mame au utilizat derivaţi morfinici în doze mai mari decât dozele terapeutice recomandate.
Atenţie!	Pethidinum este un stupefiant care poate determina toxicomanie: dependenţă fizică şi psihică, precum şi toleranţă în cazul administrării de doze repetate. Tratamentul cu pethidinum se va face sub strictă supraveghere medicală, avându-se în vedere în situaţii de urgenţă, utilizarea anticonvulsivantelor şi a unui antagonist (naloxonum). Pethidinum nu trebuie administrat timp îndelungat datorită toxicităţii metabolitului său activ, norpetidina. Întreruperea bruscă a tratamentului cu pethidinum după o administrare îndelungată, poate determina sindrom de sevraj. În cazul administrării subcutanate există riscul de necroză tisulară. Atenţie! Depăşirea dozei de 200 mg pe zi poate determina fenomene de excitaţie centrală.

9.3 Materiale necesare a se afla în sala de naştere pentru tratamentul HGP3-4

Materiale de acces/expunere	Valve late, pense port-tampon, port-ace lungi Tampoane de vată şi tifon de diferite dimensiuni
Material de sutură	Fire cu ace curbe de 35 - 40 mm şi ace drepte Fire de sutură: acid poliglicocolic nr. 1, acid poliglicocolic rapid, catgut cromat 0, 1, 2
Material de tamponament utero-vaginal	Meşe lungi tip Mickulitz
Diagrame	Diagrame cu: - protocoalele de tratament - ligatură de uterină şi hipogastrică
Substanţe perfuzabile	- ser fiziologic, glucoză 5%, Dextran, plasmă - truse de perfuzie cu branule cu debit mare
Medicamente	- oxytocinum - methylergometrinum - calcii gluconas - pethidinum - misoprostolum

ANEXA 11

Sarcina și valvulopatiile

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare și diagnostic
5.1 Modificările hemodinamice gestaționale
5.2 Criterii de clasificare a valvulopatiilor
5.3 Evaluarea clinică a gravidelor valvulopate
5.3.1 Simptomatologia gravidelor cu stenoză mitrală (SM)
5.3.2 Simptomatologia gravidelor cu stenoză aortică (SAo)
5.3.3 Simptomatologia gravidelor cu stenoză pulmonară (SAp)
5.3.4 Simptomatologia gravidelor cu regurgitare mitrală (RM)
5.3.5 Simptomatologia gravidelor cu regurgitare aortică (RAo)
5.3.5.1 Simptomatologia gravidelor cu RAo cronică
5.3.6 Simptomatologia gravidelor cu regurgitare tricuspidiană (RT)
5.3.6.1 Criterii diagnostice ale gravidelor cu boala Ebstein
5.3.7 Simptomatologia gravidelor cu boli congenitale ale aortei
5.3.7.1 Criterii diagnostice ale gravidelor cu sindrom Marfan
5.3.7.2 Criterii diagnostice ale gravidelor cu sindrom Ehlers Danlos
5.3.7.3 Simptomatologia disecției acute de aortă produsă în sarcină
5.3.8 Criterii diagnostice în endocardita infecțioasă (bacteriană) (EI)
5.4 Investigarea paraclinică a gravidelor valvulopate
5.4.1 Evaluarea gravidelor cu stenoze valvulare
5.4.1.1 Evaluarea gravidelor cu stenoză mitrală (SM)
5.4.1.2 Evaluarea gravidelor cu stenoză aortică (SAo)
5.4.1.3 Evaluarea gravidelor cu stenoză de arteră pulmonară (SAp)
5.4.2 Evaluarea gravidelor cu regurgitație valvulară
5.4.2.1 Evaluarea gravidelor cu regurgitație mitrală (RM)
5.4.2.2 Evaluarea gravidelor cu regurgitație aortică (RAo)
5.4.2.3 Evaluarea gravidelor cu regurgitare tricuspidiană (RT)
5.4.3 Evaluarea gravidelor cu hipertensiune pulmonară (HTP)
5.4.4 Evaluarea gravidelor cu sindrom Marfan
5.4.5 Evaluarea gravidelor cu disecție acută a aortei
5.4.6 Evaluarea gravidelor cu coarctație de aortă (CoAo)
5.4.7 Evaluarea pacientelor cu proteze valvulare mecanice
5.4.8 Evaluarea gravidelor cu tromboze ale valvei mecanice
5.4.9 Evaluarea gravidelor cu endocardită infecțioasă (EI)
5.5 Evaluarea fetală la gravidele cu Boli cardiace congenitale (BCC)
6 Conduită
6.1 Conduită generală
6.2 Conduita în cazul gravidelor cu boli cardiace congenitale cu risc scăzut
6.3 Conduita în cazul gravidelor cu boli cardiace congenitale cu risc crescut
6.3.1 Particularitățile conduitei la pacientele cu hipertensiune pulmonară (HTP)
6.3.1.1 Conduita medicală la gravidele cu hipertensiune pulmonară
6.3.1.2 Conduita obstetricală la pacientele cu hipertensiune pulmonară
6.3.2 Particularitățile conduitei la pacientele cu Sdr. Eisenmenger
6.3.2.1 Conduita medicală la gravidele cu Sdr. Eisenmenger
6.3.2.2 Conduita obstetricală la pacientele cu Sdr. Eisenmenger
6.3.3 Particularitățile conduitei la pacientele cu stenoză aortică severă
6.3.4 Particularitățile conduitei la pacientele cu stenoză pulmonară (SAp)
6.3.5 Particularitățile conduitei la gravidele cu boli cardiace cianogene
6.3.5.1 Particularitățile conduitei la gravidele cu boli cardiace cianogene severe
6.3.5.1.1 Conduita medicală la gravidele cu boli cardiace cianogene severe
6.3.5.1.2 Conduita chirurgicală la gravidele cu boli cardiace cianogene severe
6.3.5.2 Particularitățile conduitei la gravidele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară
6.3.5.2.1 Conduita medicală la gravidele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară
6.3.5.2.2 Conduita obstetricală la gravidele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară
6.3.5.3 Particularitățile conduitei în Tetralogia Fallot (TF)
6.3.5.3.1 Gravide cu Tetralogie Fallot corectată chirurgical pregestațional
6.3.5.3.2 Gravide cu Tetralogie Fallot necorectată chirurgical pregestațional
6.3.5.4 Particularitățile conduitei la pacientele cu coarctația

de aortă (CoAo)
6.3.5.4.1 Conduita medicală la gravidele cu coarctaţie de aortă (CoAo)
6.3.5.4.2 Conduita chirurgicală la gravidele cu coarctaţie de aortă (CoAo)
6.3.5.4.3 Conduita obstetricală la gravidele cu coarctaţie de aortă (CoAo)
6.3.5.5 Particularităţile conduitei la paciente după corecţia intraatrială a transpoziţiei de vase (artere) mari (TVM/TGA)
6.3.5.6 Particularităţile conduitei la paciente cu TVM/TGA corectată congenital (TVMc/cTGA)
6.3.5.7 Particularităţile conduitei la pacientele cu operaţia Fontan
6.4 Momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu boli cardiace congenitale (BCC)
6.5 Conduita la pacientele cu boli congenitale ale aortei
6.5.1 Conduita în cazul pacientelor cu sindrom Marfan
6.5.1.1 Conduita chirurgicală în cazul pacientelor cu sindrom Marfan
6.5.1.2 Conduita medicală în cazul gravidelor cu sindrom Marfan
6.5.2 Conduita în cazul pacientelor cu Sindrom Ehlers Danlos
6.5.2.1 Conduita medicală la gravidele cu Sindrom Ehlers Danlos
6.5.3 Momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu boli congenitale ale aortei
6.5.3.1 Momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu sindrom Marfan
6.5.3.2 Momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu sindrom Ehlers Danlos
6.5.4 Conduita în cazul gravidelor cu disecţie acută aortică
6.5.4.1 Conduita medicală la gravidele cu disecţie acută aortică
6.5.4.2 Conduita chirurgicală la gravidele cu disecţie acută aortică
6.6 Conduita în cazul pacientelor cu boli valvulare cardiace dobândite
6.6.1 Conduita în cazul gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite
6.6.1.1 Principii generale de conduită medicală în cazul gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite
6.6.1.2 Principii generale de conduită chirurgicală în cazul gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite
6.6.1.3 Principii generale de conduită obstetricală în cazul gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite
6.6.2 Conduita particulară pacientelor cu regurgitare mitrală (RM)
6.6.2.1 Conduita medicală în cazul gravidelor cu RM
6.6.2.2 Conduita chirurgicală în cazul pacientelor cu RM
6.6.3 Conduita particulară gravidelor cu regurgitare aortică (RAo)
6.6.3.1 Conduita medicală în cazul gravidelor cu RAo
6.6.3.2 Conduita chirurgicală în cazul gravidelor cu RAo
6.6.4 Conduita în cazul gravidelor cu regurgitare tricuspidiană (RT)
6.6.4.1 Conduita medicală în cazul gravidelor cu RT
6.6.4.2 Conduita chirurgicală în cazul pacientelor cu RT
6.6.5 Conduita în cazul gravidelor cu stenoze valvulare cardiace dobândite
6.6.5.1 Conduita în cazul pacientelor cu stenoză mitrală (SM)
6.6.5.1.1 Conduita medicală în cazul gravidelor cu SM
6.6.5.2 Conduita chirurgicală în cazul gravidelor cu SM
6.6.5.3 Conduita obstetricală în cazul gravidelor cu SM
6.6.6 Conduita în cazul pacientelor cu stenoză aortică (SAo)
6.6.6.1 Conduita medicală la gravidele cu stenoză aortică (SAo)
6.6.6.2 Conduita chirurgicală la gravidele cu stenoză aortică (SAo)
6.6.6.3 Conduita obstetricală la gravidele cu stenoză aortică (SAo)
6.6.7 Conduita în cazul gravidelor cu proteze valvulare mecanice (GPVM)
6.6.7.1 Conduita medicală la pacientele cu proteze valvulare mecanice (GPVM)
6.6.7.2 Conduita obstetricală la gravidele cu proteze valvulare mecanice (GPVM)
6.6.7.3 Conduita în cazul trombozării valvei mecanice la gravidele cu proteze valvulare mecanice (GPVM).
6.7 Profilaxia şi tratamentul endocarditei infecţioase (bacteriene) (EI)
6.7.1 Profilaxia endocarditei infecţioase
6.7.2 Tratamentul endocarditei infecţioase
6.8 Contracepţia la pacientele cu valvulopatii
6.8.1 Contracepţia la pacientele cu valvulopatii necomplicate
6.8.2 Contracepţia la pacientele cu valvulopatii complicate
7 Urmărire şi monitorizare
7.1 Monitorizarea gravidelor cu boli cardiace congenitale cu risc scăzut
7.2 Monitorizarea gravidelor cu boli cardiace congenitale cu risc crescut
7.2.1 Monitorizarea gravidelor cu hipertensiune pulmonară (HTP)
7.2.2 Monitorizarea gravidelor cu stenoză aortică (SAo) severă congenitală
7.2.3 Monitorizarea gravidelor cu boli cardiace cianogene
7.2.4 Monitorizarea gravidelor cu tetralogie Fallot (TF)
7.2.5 Monitorizarea gravidelor cu boli congenitale ale aortei
7.2.5.1 Monitorizarea gravidelor cu sindrom Marfan
7.2.5.2 Monitorizarea gravidelor cu sindrom Ehlers Danlos
7.3 Monitorizarea gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite
7.3.1 Monitorizarea gravidelor cu regurgitare aortică (RAo)
7.4 Monitorizarea gravidelor cu stenoze valvulare cardiace dobândite
7.4.1 Monitorizarea gravidelor cu stenoză mitrală (SM)
7.4.2 Monitorizarea gravidelor cu stenoză aortică (SAo)
7.5 Monitorizarea gravidelor cu proteze valvulare mecanice (GPVM)
8 Aspecte administrative

9 Bibliografie

Anexe
11.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
11.2 Clasificarea funcţională NYHA a insuficienţei cardiace (IC) (adaptată)
11.3 Descrierea schematică a TVM, TVMC și a operației Fontan (adaptată)
11.4 Medicamente menţionate în ghid și utilizate la valvulopate

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gh. Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. V. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. F. Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Dimitrie Nanu

Scriitor
Dr. Alexandru Radu Epure

Membri
Profesor Dr. Alexanadru Câmpeanu
Dr. Simona Vişan
Dr. Cristian Popescu
Dr. Matei Alexandru

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Profesor Dr. Tiberiu Nanea
Profesor Dr. Bogdan Marinescu
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

ACC	American College of Cardiology (Colegiul American de Cardiologie)
AD	atriul drept
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
AHA	American Heart Association (Asociaţia Americană a Inimii)
AHC	antecedente heredocolaterale
AINS	antiinflamatorii nesteroidiene
AP	artera pulmonară
aPTT	timpul parţial de tromboplastină activată (activated partial tromboplastin time)
AS	atriul stâng
ATI	anestezie terapie intensivă
AV	atrioventricular
AVC	accident cardiovascular
AVK	antagonişti ai vitaminei K
BAV	bloc atrioventricular
BCC	boli cardiace congenitale
bpm	bătăi pe minut
cca.	circa
CCPP	cardiomiopatia peripartum
CCPT	conectare cavo-pulmonară totală
cls.	clasa
CMH	cardiomiopatie hipertrofică/dilatativă
cm	centimetru
CoAo	coarctaţie de aortă
cp	comprimat
cps	capsulă
CT	computer tomograf
CUD	contracţii uterine dureroase
DC	debit cardiac
DIU	dispozitiv intrauterin
DMPA	medroxyprogesteronum acetas depot
DSA	defect septal atrial
DSV	defect septal ventricular
ECG	electrocardiografie, electrocardiograf
EI	endocardită infecţioasă (bacteriană)
ELBW	extremely low birth weight (greutate la naştere extrem de mică)
EP	embolie pulmonară
EPA	edem pulmonar acut
ESC	European Society of Cardiology (Societatea Europeană de Cardiologie)
ETE	ecocardiografie transesofagiană
ETT	ecocardiografie transtoracică
f	fiolă
FDA	Food and Drug Agency (Agenţia americană pentru controlul alimentelor şi medicamentelor)
FE	fracţie de ejecţie
FISH	hibridizare fluorescentă in situ (fluorescent in situ hibridization)
fl	flacon
g	gram
GPVM	gravide cu proteze valvulare mecanice
Hb	hemoglobină
Hg	mercur
HGMM	heparine cu greutate mică moleculară (LMWH - low-molecular-weight heparin)
HNF	heparină nefracţionată
HTA	hipertensiune arterială
HTIS	hipertensiune arterială indusă de sarcină

HTP	hipertensiune pulmonară
HVD	hipertrofie de ventricul drept
HVS	hipertrofie de ventricul stâng
IAo	insuficienţă aortică
IC	insuficienţă cardiacă
ICC	insuficienţă cardiacă congestivă
ICD	insuficienţă cardiacă dreaptă
ICS	insuficienţă cardiacă stângă
ILBW	incredible low birth weight (greutate la naștere incredibil de mică)
IM	insuficienţă mitrală
i.m.	intramuscular
IMAO	inhibitori de monoaminooxidază
inj	injectabil
INR	international normalized ratio
i.v.	intravenos
IVD	insuficienţă ventriculară dreaptă
IVS	insuficienţă ventriculară stângă
kg	kilogram
kgc	kilogramcorp
LNG	levonorgestrelum
metHb	methemoglobină
m/s	metru/secundă
max	maxim
mcg	milicentigrame
metHb	methemoglobină
mg	miligrame
min	minute
ml	mililitri
mm	milimetri
micrograme	micrograme
NET-EN	norethisteronum enantat
ng	nanograme
NO2	dioxid de azot
NYHA	New York Heart Association (Asociaţia Inimii din New York)
O2	oxigen
OG	Obstetrică-Ginecologie
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONi	oxid nitric inhalat
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
OTVD	obstrucţia tractului de golire a ventriculului drept (RVOT- right ventricle outflow tract)
PaO2	presiunea arterială de oxigen
PAp	Presiunea în artera pulmonară
PGI2	Prostaciclina, prostaglandina I2
p.o.	per oral
ppm	parts per million (părţi la milion)
PVM	prolaps de valva mitrală
RAo	regurgitare aortică
RCIU	retard de creștere intrauterină
RM	regurgitare mitrală
RMN	rezonanţă magnetică nucleară
ROC	risc obstetrical crescut
RT	regurgitare tricuspidiană
RVP	rezistenţă vasculară pulmonară
RVS	rezistenţă vasculară sistemică
s.a.	săptămâni de amenoree
SAo	stenoză aortică
SaO2	saturaţia capilară cu O2
SAp	stenoză de arteră pulmonară
s.c.	subcutanat
Sdr	sindrom
SDRA	sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS - acute respiratory distress syndrome)
SM	stenoză mitrală
ST	Interval-ST (traseu ECG)
TA	tensiune arterială
TAD	tensiune arterială diastolică
TAM (PAM)	tensiune (presiune) arterială medie
TAS	tensiune arterială sistolică
tb	tabletă
TF	tetralogie Fallot
trim	trimestru
TVM	transpoziţie de vase mari (TGA - transposition of great arteries)
TVMc	transpoziţie de vase mari corectate (cTGA - corrected transposition of great arteries)
VAB	valva aortică bicuspidă
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)
UTIC	unitate de terapie intensivă cardiacă
VCI	vena cavă inferioară
VD	ventricul drept
VG	vârstă gestaţională
VM	valva mitrală
VAPB	valvulotomia/valvuloplastia aortică percutană cu balon
VMPB	valvulotomia/valvuloplastia mitrală percutană cu balon (PMBV - percutaneous mitral balloon valvotomy)
VPPB	valvulotomia/valvuloplastia pulmonară percutană cu balon
v.n.	valori normale
VS	ventricul stâng
vs	versus
2D	bidimensională

1 INTRODUCERE

Valvulopatiile reprezintă una din multiplele boli cardiovasculare, care afectează un număr mare de gravide, necesită proceduri standardizate de diagnostic, precum şi o conduită terapeutică de durată.

Valvulopatiile sunt frecvent diagnosticate în sarcină, atunci când solicitarea cardiacă le declanşează simptomatologia.

Chirurgia neonatală actuală permite supravieţuirea, până la vârsta adultă, a fetiţelor cu malformaţii cardiace congenitale, ele fiind mai numeroase decât cele cu boală cardiacă reumatismală (excepţie - ţările în curs de dezvoltare), 75% vs. 20% (1). Raritatea afectării reumatismale cardiace poate fi o cauză a omiterii diagnosticării ei, dispneea fiind atribuită în mod eronat sarcinii, astmului şi nu stenozei mitrale (SM) sau hipertensiunii pulmonare (HTP) (1).

Cardiologii practică medicina pe baza evidenţelor obţinute din studii randomizate, dar în ceea ce priveşte managementul sarcinii nu există astfel de dovezi. Atât medicii cât şi pacientele sunt probabil rezervaţi în a participa la astfel de studii şi selectarea unui număr adecvat de paciente este dificilă (1).

Medicamentele care sunt prescrise în sarcină au intrat în practica curentă fără studii clinice şi continuă să fie utilizate atât timp cât nu apar efecte adverse majore. Anticoagulantele orale, se utilizează în continuare la pacientele cu proteze mecanice, şi reprezintă o excepţie pentru că nu există în momentul de faţă nici o alternativă eficace (1).

Medicul trebuie să obţină un consimţământ informat scris de la gravidele cu boli cardiace, mai ales la cu risc crescut, (cu informarea familiei) în cazul refuzului întreruperii cursului sarcinii.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie, pe tema "Sarcina şi valvulopatiile", este conceput pentru aplicare la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie, pe tema "Sarcina şi valvulopatiile", precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor, şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza abordarea valvulopatiilor asociate sarcinii, mai ales din punctul de vedere al conduitei pluridisciplinare, al monitorizării prenatale, finalizării sarcinii şi al urmăririi postnatale, pentru îmbunătăţirea prognosticului materno-fetal.

Ghidul clinic pentru tema "Sarcina şi valvulopatiile" se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, cardiologie, chirurgie cardiacă, anestezie terapie intensivă, neonatologie, genetică, medicului de explorări funcţionale, medicul radiolog (după caz), precum şi medicilor de familie ale căror paciente doresc o sarcină, solicită consiliere în sarcină sau sunt depistate cu valvulopatii în timpul sarcinii. (1)

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie, este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni (de diferite specialităţi), argumentat de lipsa de dovezi legate de managementul gravidelor cu valvulopatii cardiace, explicată prin rezerva clinicienilor şi a gravidelor de a participa la studii bazate pe evidenţe, precum şi prin dificultatea cooptării unui număr adecvat de astfel de paciente
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- efectuarea rapidă a consultaţiei cardiologice, în cazul suspiciunii existenţei unei valvulopatii
- organizarea serviciilor medicale prestate de către medicii obstetricieni, medicii de familie sau de altă specialitate, pentru monitorizarea sarcinilor la valvulopate, urmată de alegerea individualizată a momentului, locului şi modalităţii de finalizare a sarcinii
- creşterea calităţii serviciilor medicale standardizate, integrate, interdisciplinare şi a procedurilor medicale la gravidele cu valvulopatii cardiace
- facilitarea acţiunii practicianului, de evaluare a riscurilor şi beneficiilor unui diagnostic specific, sau ale unei proceduri terapeutice, în scopul asumării unei decizii clinice, pertinentă legal
- abordarea celor mai frecvente aspecte întâlnite în practica medicală la gravidele cu valvulopatii cardiace:
    - indicaţiile ecocardiografiei
    - indicaţiile intervenţiilor percutanate şi ale chirurgiei cardiovasculare
    - tratamentul antitrombotic în protezarea valvulară cardiacă
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

În elaborarea Ghidului clinic pe tema "Sarcina şi valvulopatiile" au fost utilizate atât Documentul de consens al experţilor privind managementul bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate, elaborat de Grupul de lucru privind managementul bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate al Societăţii Europene de Cardiologie (2003), precum şi Ghidul de conduită al pacienţilor cu boli cardiace valvulare; Raportul Colegiului American de Cardiologie/Grupul de lucru pentru Ghiduri de Practică al Asociaţiei Americane a Inimii, dezvoltat în colaborare cu Societatea Anesteziştilor Cardiovasculari (ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists).

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sibiu, în perioada 30 noiembrie - 2 decembrie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 2 decembrie 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema "Sarcina şi valvulopatiile" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie, aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

5.1 Modificările hemodinamice gestaţionale

Standard	Medicul trebuie să evalueze gravidele ţinând cont de modificările hemodinamice gestaţionale.	C
Argumentare	Modificările hemodinamice gestaţionale pot fi (2): A. Fiziologice - Relaxarea musculaturii netede sub acţiunea hormonală progesteronică, concomitent cu placentaţia şi formarea circulaţiei fetale, determină creşterea gradată a volemiei începând din săptămâna a 5-a de sarcină, până la jumătatea sarcinii, apoi, în continuare, mai lent până la termen (2). - La termen, volemia este crescută cu 50% comparativ cu statusul pregestaţional, fiind mai mare în cazul sarcinilor gemelare comparativ cu cele mono-fetale (2). - Scad rezistenţa vasculară sistemică (RVS) cu 21%, rezistenţa vasculară pulmonară (RVP) cu 34% şi tensiunea arterială (TA) (2). TA sistolică (TAS) scade cu aproximativ 15 mm Hg în trimestrul II de sarcină şi creşte la normal sau peste normal în trimestrul III; TA diastolică (TAD) scade; TA diferenţială creşte iar frecvenţa cardiacă de repaus creşte cu 10 - 20 bătăi pe minut (bpm), rezultând o creştere de 30 - 50% a debitului cardiac (DC), în special prin creşterea volumului-bătaie (2), până în săptămâna 34 de amenoree (1). - Travaliul şi naşterea cresc suplimentar DC şi TA, mai ales concomitent contracţiilor uterine, cu creşterea consecutivă a consumului de oxigen (2). - Modalitatea naşterii influenţează semnificativ modificările hemodinamice (2). - După naştere compresia venei cave inferioare (VCI) este îndepărtată, cu creşterea întoarcerii venoase, ceea ce duce la augmentarea debitului cardiac şi la o suprasolicitare cardiacă. - Normalizarea modificărilor hemodinamice durează 1 - 3 zile, în majoritatea cazurilor, dar această revenire poate dura până la o săptămână (2). B. Patologice la gravidele cu valvulopatii - Tahicardizarea excesivă reprezintă expresia eşecului adaptativ cardiac la condiţiile gestaţionale (2). - Pre-sarcina şi debitul cardiac, în post-partum-ul precoce, sunt crescute prin sângele adus în circulaţie de contracţiile uterine, expunând lăuzele cu valvulopatii la riscul edemului pulmonar acut (EPA) (2). Observaţie: Tahicardizarea uşoară şi creşterea debitului cardiac sunt fiziologice. Ele pot contribui la apariţia unor complicaţii în contextul unei patologii cardiace preexistente, prin suprasolicitare de volum şi creşterea consumului de oxigen al miocardului. Tahicardizarea excesivă demască o discrepanţă între condiţiile hemodinamice necesare unei sarcini fiziologice şi cele pe care le poate oferi cordul patologic.	IV

5.2 Criterii de clasificare a valvulopatiilor

Standard	Medicul trebuie să precizeze diagnosticul valvulopatiei la gravide folosind 2 criterii de clasificare (2):
	A. Momentul apariţiei:
	1. Boli cardiace congenitale (BCC):
	- Hipertensiunea pulmonară
	- Stenoză aortică severă
	- Stenoză de arteră pulmonară
	- Coarctaţia de aortă
	- Boli cardiace cianogene:
	  - Tetralogia Fallot (TF)
	  - Corecţia intraatrială a transpoziţiei de vase mari (TVM/TGA)
	  - Transpoziţia de vase mari corectată congenital (TVMc/cTGA)
	  - Procedura Fontan
	- Boli congenitale ale aortei:
	  - Sindromul Marfan
	  - Sindromul Ehlers Danlos
	2. Boli cardiace dobândite:
	- Insuficienţe valvulare cardiace (mitrală sau aortică)
	- Stenoze valvulare cardiace (mitrală sau aortică)
	B. Gradul de risc al gravidelor valvulopate:
	1. Criterii de risc scăzut:
	- Asimptomatice-paucisimptomatice
	- Cls. NYHA I - II (funcţie ventriculară bună, fără compromitere hemodinamică)
	- Fără stenoză mitrală, stenoză de arteră pulmonară sau stenoză aortică severă
		C

| - Fără hipertensiune pulmonară
| - Nu necesită anticoagulare
| 2. Criterii de risc crescut:
| - Absența criteriilor de încadrare în risc scăzut
| - Cls. NYHA III - IV indiferent de cauză (fără rezervă cardiovasculară) sau NYHA II la stenoze valvulare mitrale

Argumentare | Modificările hemodinamice în timpul sarcinii pot exacerba problemele asociate cu bolile cardiace congenitale. Rezultatul este influențat de clasa funcțională (NYHA), natura bolii și intervențiile chirurgicale cardiace anterioare (2). | IV

> Standard | Medicul trebuie să considere ca fiind cu risc crescut maternofetal, următoarele situații: | B
| - Valvulopatie aortică sau mitrală cu hipertensiune pulmonară sau sindrom Eisenmenger
| - Sindrom Marfan cu sau fără regurgitare aortică
| - Regurgitație aortică sau mitrală cu insuficiență cardiacă clasa III - IV NYHA
| - Stenoză mitrală cu insuficiență cardiacă clasa II - IV NYHA
| - Stenoză aortică severă cu sau fără simptome
| - Proteze valvulare mecanice ce necesită anticoagulare
| - Boli cardiace cianogene

Argumentare | Insuficiența cardiacă clasa II - IV NYHA și obstrucția inimii stângi sunt predictori ai complicațiilor neonatale (naștere prematură, RCIU, sindrom de detresă respiratorie, hemoragie intraventriculară și deces) (2, 3, 4, 5, 6). | IIb

5.3 Evaluarea clinică a gravidelor valvulopate

Standard | Medicul trebuie să analizeze simptomatologia cardiacă a gravidelor. | E

Argumentare | Simptomatologia sarcinii normale o poate mima pe cea a bolilor valvulare. În sarcina normală pot apărea:
- dispnee de efort
- ortopnee
- astenie
- edeme declive
- presincopă

Standard | Medicul de specialitate OG, cel de medicină de familie și cel cardiolog trebuie să efectueze cu atenție examenul fizic al aparatului cardiovascular. | E

Argumentare | Examenul fizic cardiac poate fi înșelător la gravidele sănătoase.
- pulsul este bine bătut, ușor tahicardic
- șocul apexian este hiperkinetic
- zgomotul I este accentuat, eventual dedublat
- zgomotul II este dedublat în mod fiziologic; dedublarea poate deveni fixă în stadiile avansate ale sarcinii
- zgomotul III este audibil la cca. 80% din gravide
- la cca. 90% dintre gravide se aude, pe marginea sternală stângă, un murmur mezosistolic < gradul 3/6, ce poate fi accentuat de anemie

Standard | Medicul de specialitate OG și cel de medicină de familie, în urma examenului clinic al aparatului cardiovascular, trebuie să ia în calcul o eventuală boală valvulară, atunci când evaluează răspunsul cardiac la modificările hemodinamice gestaționale | E

Argumentare | Simptomatologia sarcinii o poate mima pe cea a unei valvulopatii (2).

> Standard | Medicul de familie cel de specialitate OG și cel cardiolog, trebuie să caute criteriile clinice de suspiciune ale valvulopatiilor. | E

Argumentare | Criteriile clinice de suspiciune ale valvulopatiilor sunt reprezentate practic de orice element ascultător diferit de ceea ce e menționat ca normal, dar mai ales:
- zgomot IV prezent
- murmur diastolic
- murmur sistolic >/= gradul 3/6, bine localizat, în alt focar decât parasternal stâng, iradiat, însoțit de freamăt

>> Standard | Medicul de specialitate OG și cel de medicină de familie trebuie să recomande gravidei suspectată clinic ca fiind valvulopată efectuarea cât mai rapidă a unui consult cardiologic. | E

Argumentare | Afectarea reumatismală sau congenitală cardiacă pot fi omise, dispneea putând fi atribuită în mod eronat sarcinii, astmului și nu stenozei mitrale (SM) sau hipertensiunii pulmonare (HTP) (2).

5.3.1 Simptomatologia gravidelor cu stenoză mitrală (SM)

Standard | Medicul cardiolog trebuie să caute simptome de: | B
| - insuficiență a ventriculului stâng (IVS)
| - hipertensiune pulmonară (HTP)

	- insuficienţă a ventriculului drept (IVD)	
Argumentare	Simptomatologia gravidelor cu stenoză mitrală depinde de severitatea şi vechimea acesteia (37, 38). Simptomele de insuficienţă cardiacă stângă (ICS) sunt: - ortopnee - dispnee paroxistică nocturnă - dispnee la efort - astenie la efort Simptomele insuficienţă a ventriculului drept (IVD) sunt: - hepatalgii - disconfort postprandial cu meteorizare - edeme gambiere Simptomele hipertensiunii pulmonare (HTP) sunt: - dispnee şi astenie de efort - tuse cronică uscată - hemoptizii - sincopă la efort Hipertensiunea pulmonară severă (în sindromul Eisenmenger) cu sau fără defecte septale are cel mai mare risc de mortalitate maternă (30 - 50%) prin creşterea rezistenţei vasculare pulmonare (cu risc vital), prin tromboze sau necroze fibrinoide şi care are o evoluţie accelerată în peripartum şi postpartum, cu potenţial letal. În timpul sarcinii prin vasodilataţia sistemică şi suprasarcina ventriculului drept, cresc şunturile dreapta stânga în sindromul Eisenmenger cu accentuarea cianozei şi reducerea fluxului sanguin pulmonar (2).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute semnele clinice ale stenozei mitrale:	B
Argumentare	Acestea sunt (39, 40): - generale: facies mitral - locale: - zgomot I întărit - clacment de deschidere a valvei mitrale - murmur diastolic apexian cu accentuare presistolică, eventual însoţit de freamăt - de suprasolicitare de presiune a ventriculului drept (VD): pulsaţii sistolice ale VD în epigastru (semn Hartzer) sau în spaţiul IV parasternal stâng) - în caz de HTP: - componenta pulmonară a zgomotului II este accentuată - reducerea dedublării - suflu de regurgitare tricuspidiană, pulmonară - semne de congestie pulmonară (raluri de stază, ortopnee) - congestie sistemică (jugulare turgide, hepatomegalie de stază, edeme gambiere)	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să efectueze diagnosticul diferenţial etiologic al stenozei mitrale: - reumatismală (aprox. 95%) şi mult mai rar: - congenitală (valvulară, inel fibros subvalvular, cor triatriatum) - mixom atrial stâng	C
Argumentare	Stenoza mitrală este cea mai frecventă afectare a valvei mitrale (VM) la gravide (aproape întotdeauna de natura reumatică (39, 40).	IV
	5.3.2 Simptomatologia gravidelor cu stenoză aortică (SAo)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute simptomele SAo: - simptome de insuficienţă cardiacă stângă - dispnee şi astenie de efort (vezi pag. 5) - sincopă - angină	A
Argumentare	La gravide, SAo este mai rară decât stenoza mitrală. SAo sunt congenitale sau de natură reumatică (caz în care ea se poate asocia cu alte valvulopatii). Simptomatologia şi semiologia SAo depind de gradul ei. Gravidele cu stenoză aortică uşoară sau moderată, asimptomatică anterior sarcinii, în general tolerează bine sarcina şi sunt asimptomatice. Pacientele cu SAo severă (aria valvulară Ao < 1 cm^2, gradient mediu transvalvular peste 40 mm Hg, velocitatea jetului peste 4 m/s (3, 30)), simptomatică, de obicei prezintă agravarea ei în timpul sarcinii. În sarcină, SAo congenitală (bicuspidia) prezintă riscul disecţiei aortice.	Ia
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute semnele clinice ale SAo.	A
Argumentare	Clasificarea funcţională pregestaţională permite o bună apreciere a capacităţii pacientelor de a tolera sarcina (30). Semnele clinice ale Sao sunt: - Şoc apexian întârziat şi susţinut - Freamăt sistolic la baza cordului - Zgomot I normal - Zgomot II diminuat, cu dedublare paradoxală în	Ia

	formele severe - Eventual galop IV - Clic de ejecţie sistolic - Suflu ejecţional sistolic în spaţiul II parasternal drept, iradiat carotidian, parasternal stâng şi uneori spre apex - Puls parvus et tardus (slab şi lent) cu TAS scăzută (SAo severe)	
Standard	Medicul trebuie să încadreze toate pacientele aparţinând cls. III - IV NYHA, în grupul de ROC înalt, indiferent de condiţia clinică subiacentă (vezi anexa 3).	A
Argumentare	Majoritatea, dar nu toate, pacientele din clasa I - II NYHA au o evoluţie bună în sarcină (2, 30).	Ib
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute semnele ce sugerează decompensarea SAo.	A
Argumentare	Semnele de debit mic cardiac prin decompensarea stenozei aortice sunt (3, 30): - congestie pulmonară - tahicardie - dispariţia freamătului - puls slab şi lent - hipotensiune	Ib
	5.3.3 Simptomatologia gravidelor cu stenoză pulmonară (SAp)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute simptomele de stenoză pulmonară în sarcină.	C
Argumentare	Simptomele stenozei pulmonare: - Semne de debit drept scăzut: astenie, dispnee, ameţeli, presincopă de efort - Aritmii atriale - Eventual cianoza de tip central - Simptome de insuficienţă cardiacă dreaptă: - Hepatomegalie dureroasă - Disconfort abdominal postprandial - Edeme gambiere Simptomele stenozei pulmonare sunt prezente în formele moderate-severe. Pacientele cu stenoză pulmonară uşoară-moderată, asimptomatice anterior sarcinii, tolerează bine sarcina. Observaţii: Simptomele insuficienţei ventriculare drepte sunt greu de recunoscut în sarcină ca fiind legate de o valvulopatie (3, 52).	IV
	5.3.4 Simptomatologia gravidelor cu regurgitare mitrală (RM)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute semnele clinice de RM.	C
Argumentare	Semnele clinice de RM (3, 36): - Şoc apexian amplu, deviat spre inferior şi spre stânga; freamăt sistolic apexian - Aria matităţii cardiace mărită spre stânga - Zgomot I diminuat, zgomot III prezent întotdeauna în RM severă, suflu sistolic apexian iradiat axilar - Semne de decompensare cardiacă stângă, de hipertensiune pulmonară şi ulterior decompensare cardiacă dreaptă	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute semnele clinice ale insuficienţei (regurgitării) tricuspidiene asociate regurgitării mitrale (RM.) (3, 36):	C
Argumentare	Semnele clinice ale insuficienţei (regurgitării) tricuspidiene - Suprasolicitarea de volum a ventriculului drept (VD) (pulsaţii sistolice în spaţiul IV parasternal stâng sau epigastrice) - suflu sistolic în focarul Erb accentuat în inspir - pulsaţii sistolice ale jugularelor, ficatului - decompensarea cardiacă dreaptă (semne de congestie sistemică)	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să efectueze diagnosticul diferenţial etiologic al RM (3, 36): - reumatismală - cleft mitral - prolaps de valvă mitrală - CMH (cardiomiopatie hipertrofică/dilatativă) - dilatare de inel în boli de ţesut conjunctiv (Marfan, Ehlers Danlos)	E
	5.3.5 Simptomatologia gravidelor cu regurgitare aortică (RAo)	

Standard	În sarcină, medicul cardiolog trebuie să precizeze diagnosticul de RAo, ţinând cont de clasificarea acesteia (3, 41):
	- RAo cronică:
	  - Reumatismală
	  - Spondilită, sdr Reiter, artrita reumatoidă
		E

	- Congenitală (valvă aortică bicuspidă) - Dilatare de inel aortic (idiopatică, boli de ţesut conjunctiv) - Prolaps de valva aortică - RAo acută: - Disecţie de aortă - Endocardită infecţioasă (bacteriană) (EI) - Disfuncţia protezelor valvulare mecanice	
	5.3.5.1 Simptomatologia gravidelor cu RAo cronică	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute simptomele RAo cronică: - dispnee, astenie de efort - angină - palpitaţii, pulsaţii la baza gâtului, cefalee	C
Argumentare	Regurgitarea aortică cronică este relativ bine tolerată în sarcină, deoarece are loc o scădere a rezistenţei vasculare sistemice. Gravidele cu regurgitare aortică, aflate în cls. I - II NYHA pot fi în general compensate cardiac pe durata sarcinii; cele încadrate în clasa III NYHA sau cu disfuncţie de ventricul stâng, nu (41, 42).	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute semnele clinice ale RAo.	C
Argumentare	Cardiac (41, 42): - şoc apexian amplu, lateralizat - arie mărită a matităţii cardiace - zgomot I şi eventual zgomot II diminuate, galop III - clic sistolic aortic - suflu diastolic în focarul aortic şi parasternal stâng caracteristic, eventual uruitura Austin Flint (mimând stenoza mitrală) - suflu sistolic de debit crescut prin aortă Periferic: - pulsaţii arteriale ample cu decelerare rapidă (puls amplu şi rapid, dans carotidian) - TA cu diferenţiala mare	IV
	5.3.6 Simptomatologia gravidelor cu regurgitare tricuspidiană (RT)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute semnele clinice de regurgitare tricuspidiană (RT) (3, 44 - 48).	B
Argumentare	Semnele clinice de regurgitare tricuspidiană: - suprasolicitarea de volum a ventriculului drept (pulsaţii sistolice în spaţiul IV parasternal stâng sau epigastrice) - suflu sistolic în focarul Erb accentuat în inspir - pulsaţii sistolice ale jugularelor, ficatului - decompensarea dreaptă (semne de congestie sistemică)	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute etiologia RT (3, 44 - 48): - Reumatismală - Endocardită infecţioasă - degenerare mixomatoasă - Boala Ebstein - sindrom carcinoid - fibroza endomiocardică - secundară dilatării de ventricul drept - secundară hipertensiunii pulmonare	E
	5.3.6.1 Criterii diagnostice ale gravidelor cu boala Ebstein	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute simptomatologia bolii Ebstein (RT prin atrezie tricuspidiană) (3, 49 - 51): - astenie (prin debit mic) - simptome de congestie sistemică (insuficienţă tricuspidiană cu insuficienţă cardiacă dreaptă) - palpitaţii (prin eventuale aritmii atriale) - cianozare de efort (prin deschidere foramen ovale) - AVC (embolii paradoxale)	E
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute semnele clinice ale Bolii Ebstein (3, 49 - 51): - congestie sistemică importantă - jugulare nu foarte dilatate ci doar discret pulsatile - cianoză de tip central - zgomot 1 dedublat, zgomot 2 dedublat, galop 3 drept, suflu şi freamăt de insuficienţă tricuspidiană, eventual uruitură diastolică tricuspidiană	E
	5.3.7 Simptomatologia gravidelor cu boli congenitale ale aortei	
	5.3.7.1 Criterii diagnostice ale gravidelor cu sindrom Marfan	
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie	C

	să caute următoarele criterii diagnostice: - afectarea a cel puţin 2 dintre sistemele: cardiac (80%) (2), ocular, osos - AHC pozitive	
Argumentare	Afectarea cardiacă este reprezentată în majoritatea cazurilor de prolaps de valvă mitrală (PVM) cu insuficienţă mitrală, dilatarea aortei ascendente şi a inelului cu regurgitare aortică, iar anevrismul, ruptura sau disecţia aortei constituie cele mai frecvente cauze de deces (2). Afecţiunea are incidenţa de 1/5000 în populaţia generală şi este transmisă autosomal dominant (în 75% din cazuri) manifestându-se prin deficienţa fibrilinei 1, cu afectarea tuturor sistemelor dar mai ales a celor menţionate anterior. În 25% sindromul apare prin mutaţie spontană (2, 10, 12 - 17).	IV
	5.3.7.2 Criterii diagnostice ale gravidelor cu sindrom Ehlers Danlos	
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să caute următoarele criterii diagnostice: - Clinice: - hipermobilitate articulară - hiperextensibilitate tegumentară - fragilitate tisulară - aspect de "hârtie de ţigarete" - paciente scunde, slabe, cu feţe triunghiulare, ochi mari, nas ascuţit, urechi mici fără lobi, bărbii mici, mâini ridate - Cardiac: prolaps de valvă mitrală, dilatarea rădăcinii aortice, stenoză pulmonară valvulară sau arterială, anevrisme sau rupturi artere medii şi mari - În timpul sarcinii: tendinţă crescută la echimoze, hernii, varice - AHC pozitive	B
Argumentare	Aceste gravide au tendinţă la naştere prematură, travaliu precipitat, de hemoragii în periodul III şi IV, de disecţie acută aortică şi de endocardită infecţioasă; afecţiunea are transmitere autosomal dominantă (2, 7).	IIb
	5.3.7.3 Simptomatologia disecţiei acute de aortă produsă în sarcină	
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să suspecteze producerea unei disecţii acute de aortă în faţa semnelor următoare apărute la o gravidă: - durere (retrosternală sau interscapulară, cu extindere progresivă, atroce, uneori sincopală) - semne de ischemie periferică (miocardică, renală, cerebrovasculară, membre), cu inegalităţi de puls şi TA - insuficienţă aortică acută - semne de compresie mediastinală - şoc asociat cu elemente de pleurezie, tamponadă, hematemeză, hemoptizie	C
Argumentare	Disecţia acută a aortei ascendente trebuie diagnosticată prompt deoarece expune gravida la riscul decesului matern (25%) şi fetal (8, 9, 11).	IV
	5.3.8 Criterii diagnostice în endocardita infecţioasă (bacteriană) (EI)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să stabilească rapid diagnosticul endocarditei infecţioase în sarcină, la pacientele cu valvulopatii, în mod similar celui de la negravide.	C
Argumentare	Riscul fetal este dependent de starea maternă. Pot exista dificultăţi de management al endocarditei infecţioase. Creşterea volumului sangvin şi debitul pot precipita semnele de insuficienţă determinate de febră şi pot agrava distrugerile tisulare (2).	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să cuantifice riscul de EI.	B
Argumentare	Următoarele situaţii trebuie considerate cu risc crescut de EI (3, 18): - proteze valvulare cardiace - endocardita bacteriană anterioară - malformaţii cardiace congenitale cianogene majore: - ventricul unic - transpoziţie de vase mari - tetralogia Fallot - şunturi pulmonare operatorii - naştere vaginală programată (2) - operaţia cezariană (2) - operaţii pe cord (2) Următoarele situaţii trebuie considerate cu risc intermediar de EI: - malformaţiile cardiace (exceptând cele menţionate anterior) - afecţiuni cardiace dobândite - reumatism articular - prolaps valvă mitrală cu/fără regurgitaţie Următoarele situaţii trebuie considerate cu risc	III

	scăzut de EI: - bypass coronarian - prolaps al valvei mitrale fără regurgitare - sindromul Kawasaki fără disfuncţie valvulară - puseu reumatoid fără afectare valvulară	
	5.4 Investigarea paraclinică a gravidelor valvulopate	
	5.4.1 Evaluarea gravidelor cu stenoze valvulare	
	5.4.1.1 Evaluarea gravidelor cu stenoză mitrală (SM)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice evaluarea gravidei cu stenoză mitrală cu ajutorul ecocardiografiei şi a ECG-ului.	B
Argumentare	Ecocardiografia şi ECG susţin diagnosticul clinic de stenoză mitrală. Ecocardiografia cardiacă este sigură, non invazivă. Ecocardiografia şi ECG permit evaluarea mecanismului, gradului stenozei mitrale, a consecinţelor acesteia - dilatare a atriului stâng (AS), hipertensiune pulmonară (HTP), suprasolicitarea de presiune a ventriculului drept (VD), decompensarea VD (3, 27). Examenul radiologic toracopleurocardiopulmonar nu se recomandă a fi efectuat în sarcină.	III
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să utilizeze ecocardiografia pentru aprecierea probabilităţii succesului operaţiei corectoare a stenozei mitrale - valvulotomia mitrală percutană cu balon (VMPB) sau comisurotomia chirurgicală.	B
Argumentare	Se poate aplica scorul Wilkins bazat pe flexibilitatea valvelor, fuziunile sub valvulare şi calcificarea cordajelor (3, 28, 29).	III
	5.4.1.2 Evaluarea gravidelor cu stenoză aortică (SAo)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice evaluarea severităţii afectării valvulare la gravida cu stenoză aortică cu ajutorul ecocardiografiei şi a ECG-ului.	A
Argumentare	Ecografia 2D în SAo (3) este indicată pentru: - confirmarea SAo - evaluarea mecanismului SAo - aprecierea severităţii SAo - aprecierea consecinţelor: dimensiunile şi funcţia VS - diagnosticarea altor valvulopatii asociate - aprecierea severităţii modificărilor hemodinamice şi ale funcţiei ventriculului stâng pe parcursul sarcinii - evaluarea posibilităţilor terapeutice-valvulotomie cu balon sau chirurgicală	Ia
Standard	Medicul cardiolog trebuie să aprecieze severitatea SAo la gravide, ţinând cont că aprecierea ecografică a ariei valvulare este un criteriu orientativ mai bun decât gradientul presional transvalvular.	B
Argumentare	La gravide circulaţia hiperdinamică poate duce la supraestimarea gradientului presional transvalvular (19). Pacientele cu SAo simptomatică preconceptual, sau cu SAo severă au riscul insuficienţă ventriculară stângă (IVS) acută (5), dacă: - aria valvulară < 0.5 cm^2 m^-2 - gradientul presional mediu transvalvular > 50 mm Hg	IIa
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să evalueze criteriile de probabilitate a toleranţei sarcinii gravidelor cu stenoză aortică: - ECG - Normal în repaos sau doar amplitudine (voltaj) crescut; fără subdenivelare ST - ECG de efort - Normal: creştere concordantă a TA şi alurii ventriculare; fără modificări ST - Funcţie bună a VS - Ecografia Doppler pre-gestaţională a valvei aortice: (gradient presional de vârf < 80 mm Hg, gradientul presional mediu < 50 mm Hg.	B
Argumentare	Gradientul presional transvalvular aortic trebuie să crească în sarcină, concordant cu volemia şi DC. Medicul trebuie să ţină cont că scăderea gradientului presional de vârf estimat prin examenul ecografic Doppler indică deteriorarea funcţiei VS (3).	IIb
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice cateterizarea cardiacă la gravidele cu stenoză aortică, în următoarele situaţii: - Date noninvazive neconcludente - Înaintea VAPB	E
	5.4.1.3 Evaluarea gravidelor cu stenoză de arteră pulmonară (SAp)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice examenul ecocardiografic pentru a confirma diagnosticul SAp.	B
Argumentare	Confirmă diagnosticul fără a fi riscantă pentru mamă	III

și făt (3).

5.4.2 Evaluarea gravidelor cu regurgitație valvulară

Standard	Medicul trebuie să țină cont că regurgitația mitrală (RM) și regurgitația aortică (RAo) severe la gravidele tinere, sunt frecvent de natură reumatică sau congenitală. Medicul trebuie să țină cont că regurgitația mitrală (RM) și regurgitația aortică (RAo) severă prin valve degenerate, sunt rar întâlnite la gravidele tinere în absența sdr. Marfan sau a endocarditei infecțioase (EI) în antecedente.	E

5.4.2.1 Evaluarea gravidelor cu regurgitație mitrală (RM)

Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice examenul ecografic Doppler pentru a susține diagnosticul de insuficiență mitrală.	A
Argumentare	Prin examenul ecografic Doppler (3, 20) se: - evaluează structural valva mitrală (VM), aparatul subvalvular al acesteia - apreciază dimensiunile și funcția ventriculului stâng - apreciază dimensiunile atriului stâng - evaluează consecințele hemodinamice ale regurgitării mitrale (hipertensiunea pulmonară)	Ib

5.4.2.2 Evaluarea gravidelor cu regurgitație aortică (RAo)

Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice ecografia transtoracică (ETT) pentru a susține diagnosticul de insuficiență aortică.	C
Argumentare	Conferă date morfofuncționale cardiace fără risc fetal (21, 22, 23).	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice ecografia Doppler pentru a aprecia severitatea insuficienței aortice.	B
Argumentare	Examenul ecografic permite (3): - diagnosticarea și aprecierea severității regurgitării aortice (RAo) - aprecierea cauzei RAo cronice (morfologie valvulară, dimensiunile și morfologia rădăcinii aortei) - evaluarea dimensiunilor și funcției ventriculului stâng la pacientele cu RAo	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să diagnosticheze prin CT sau ETE, disecția acută de Aortă.	B
Argumentare	Diagnosticul pozitiv trebuie precizat cât mai rapid pentru o conduită optimă (3).	III
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să indice ecografia transesofagiană (ETE) pentru detectarea disecției aortice sau în caz de suspiciune de endocardită infecțioasă.	E
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să indice RMN în evaluarea disecției de aortă.	E
Argumentare	Nenocivă pentru făt și mai precisă decât ETT (ecografia transtoracică) în susținerea diagnosticului (3, 24, 25, 26).	

5.4.2.3 Evaluarea gravidelor cu regurgitare tricuspidiană (RT)

Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice examinarea ecocardiografică a gravidelor cu RT.	B
Argumentare	Examenul ecocardiografic trebuie efectuat pentru (3, 31 - 35): - Confirmarea diagnosticului - Identificarea mecanismului, a leziunilor asociate - Identificarea consecințelor hemodinamice, a dimensiunilor cavitare drepte și a funcției ventriculului drept	III

5.4.3 Evaluarea gravidelor cu hipertensiune pulmonară (HTP)

Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice examinarea ecografică a cordului gravidelor cu HTP.	C
Argumentare	Examenul ecografic trebuie efectuat pentru a se susține suspiciunea de insuficiență cardiacă dreaptă (53, 54).	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul cardiolog să indice pentru confirmarea HTP: - angiografie pulmonară sub tomografie computerizată - cateterizarea inimii drepte și angiografie pulmonară	E
Argumentare	Aceste investigații evidențiază ventriculul drept hipertrofic și dilatat și regurgitarea tricuspidiană. HTP primară este definită clinic prin prezența presiunii crescute în artera pulmonară (PAp),	

	presiunea medie în repaos > 25 mm Hg, fără o etiologie evidentă (53, 54).	
	5.4.4 Evaluarea gravidelor cu sindrom Marfan	
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog şi celui de specialitate OG, să indice evaluarea completă pre-gestaţională a pacientelor cu Sindrom Marfan, prin examinarea ecografică a cordului şi a întregii aorte.	C
Argumentare	Pentru a putea stadializa afectarea cardiacă (2).	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să caute criteriile ecografice, de diagnostic, ale afectării cardiace minime.	C
Argumentare	Criteriile ecografice, în afectarea cardiacă minimă (2): - diametrul rădăcinii aortei < 4 cm - absenţa regurgitării aortice semnificative - absenţa regurgitării mitrale semnificative permit medicului consilierea pacientei cu sindrom Marfan asupra conduitei optime.	IV
Standard	În cazul Sindromului Marfan medicul trebuie să indice efectuarea sfatului genetic.	B
Argumentare	Sunt descrise cca. 200 mutaţii ale genei ce codifică fibrilina 1, aproape fiecare pacientă având o mutaţie unică (2).	III
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea preconcepţională a sfatului genetic la pacientele cu Sindrom Marfan.	E
	5.4.5 Evaluarea gravidelor cu disecţie acută a aortei	
Standard	În cazul disecţiei acute a aortei situată după emergenţa arterei subclavii stângi şi fără afectarea aortei proximale, la gravidele cu sdr. Marfan medicul cardiolog trebuie să indice evaluarea şi monitorizarea RMN a cordului şi aortei.	B
Argumentare	Această evaluare permite conduita expectativă până în postpartum (2).	III
	5.4.6 Evaluarea gravidelor cu coarctaţie de aortă (CoAo)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice examinarea RMN.	C
Argumentare	Examinarea RMN este sigură şi trebuie utilizată pentru evaluarea CoAo în sarcină, a recoarctaţiei sau a formării unui anevrism (2, 55).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului de explorări funcţionale să efectueze examenul RMN cu gravida în decubit lateral stâng.	B
Argumentare	Decubitul lateral stâng al gravidei permite evitarea sincopei cauzate de compresia VCI de către uterul gravid. Există posibilitatea ca gravida aflată în trimestrul III de sarcină, să nu poată fi examinată RMN datorită dimensiunilor abdomenului destins de uterul gravid (2, 55).	III
	5.4.7 Evaluarea pacientelor cu proteze valvulare mecanice	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice evaluarea ecocardiografică pre-concepţională la toate valvulopatele cu proteze valvulare mecanice (3).	E
	5.4.8 Evaluarea gravidelor cu tromboze ale valvei mecanice	
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog cunoaşterea contextului clinic pentru precizarea diagnosticului de trombozare a valvei mecanice (3).	E
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice efectuarea examenului ecografic cardiac pentru susţinerea diagnosticului de trombozare a valvei mecanice.	B
Argumentare	Diagnosticul de trombozare a valvei mecanice este susţinut ecocardiografic (mai ales prin ETE). Ecografia Doppler şi ETT trebuie efectuate în suspiciunea de trombozare a valvei mecanice, pentru aprecierea severităţii afectării hemodinamice (3, 56 - 61). Reprezintă o urgenţă chirurgicală indicată la pacientele cu proteze trombozate ale inimii stângi în insuficienţă cardiacă, cls. III - IV NYHA şi în caz de tromb obstructiv masiv (3, 56 - 61).	III
	5.4.9 Evaluarea gravidelor cu endocardită infecţioasă (EI)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice efectuarea ecografiei cardiace în toate situaţiile cu risc de EI.	A

Argumentare	Medicul trebuie să suspecteze diagnosticul în toate situaţiile cu risc de EI. Ecocardiografia transetoracică (ETT) sau ecocardiografia transesofagiană (ETE) susţin diagnosticul. (3, 22 - 26).	Ib
Recomandare	Este recomandat medicului cardiolog să indice efectuarea ETE pentru susţinerea diagnosticului de EI.	A
Argumentare	ETE are sensibilitate mai mare decât ETT (3, 22 - 26).	Ib
Standard	Medicul trebuie să indice prelevare de sânge pentru hemoculturi din locuri diferite, la pacientele cu risc de EI, care au febră neexplicată ce durează mai mult de 48 ore.	B
Argumentare	Pentru a descoperi agentul patogen cauzal (3).	III
	5.5 Evaluarea fetală la gravidele cu Boli cardiace congenitale (BCC)	
Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea evaluării cardiace fetale la toate gravidele cu Boli cardiace congenitale (BCC), prin ecocardiografie fetală.	B
Argumentare	Există riscul de BCC la făt în 2 - 16% din cazuri (2). Incidenţa este mai mare în cazul afectării materne decât paterne, mai ales la bicuspidia valvei aortice (mai frecventă la sexul masculin). BCC sunt detectate în 75 - 85% în populaţiile cu risc specific (2).	III
Recomandare	Se recomandă medicului să indice depistarea BCC fetale până la 24 s.a.	B
Argumentare	Oferă posibilitatea efectuării avortului terapeutic (2).	III
Recomandare	Se recomandă medicului să indice evaluarea genetică prenatală a produsului de concepţie în cazul în care o mutaţie specifică Sindromului Marfan a fost descoperită la unul dintre genitori.	C
Argumentare	Diagnosticul precoce al unei eventuale afectări fetale influenţează conduita medicală (2, 12 - 17).	IV
Opţiune	Pentru diagnosticul prenatal al afectării fetale în cazul Sindromului Marfan, medicul poate indica: - biopsia de vilozităţi coriale la 13 s.a. - amniocenteza la peste 13 s.a.	B
Argumentare	Biopsia de vilozităţi coriale şi amniocenteza permit efectuarea de culturi celulare şi a FISH-test-ului. Riscul de avort legat de aceste proceduri invazive este de cca 1 - 2% (2, 3, 12 - 17, 62, 63).	III
Standard	În cazul Tetralogiei Fallot medicul trebuie să indice efectuarea FISH-test-ului pentru diagnosticarea sdr. Deleţiei 22q11.	B
Argumentare	Riscul fetal este scăzut (4%) în absenţa Sindromului Deleţiei 22q11 (2, 3, 13).	III
Opţiune	Medicul poate să nu indice profilaxie antibiotică în cazul efectuării (vezi ghidul "Profilaxia cu antibiotice în obstetrică şi ginecologie"): - amniocentezei - biopsiei de vilozităţi coriale	C
Argumentare	Riscul infecţios al unor asemenea proceduri este minim (2, 64 - 66).	IV
Standard	Medicul radiolog trebuie să indice gravidei utilizarea unui şorţ de protecţie (din plumb) pentru examinarea radiologică a acesteia.	C
Argumentare	Explorarea radiologică toracică efectuată în timpul sarcinii (pentru a obţine informaţii imposibil de procurat altfel) obligă la adoptarea de măsuri de protecţie fetală (2).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog şi de ATI să indice pulsoximetria la gravidele cianotice.	C
Argumentare	Pentru aprecierea gradului de hipoxemie (2).	IV

6 CONDUITĂ

6.1 Conduită generală

Standard	Medicul trebuie să ofere consiliere pre-concepţională şi/sau antenatală pacientelor cunoscute ca valvulopate.	B
Argumentare	Consilierea pre-concepţională şi/sau antenatală a pacientelor valvulopate vizează următoarele obiective (1, 2): - oferirea de informaţii privind riscurile materno-fetale - obiectivarea statusului funcţional cardiac - îndrumare către cardiolog pentru tratament de specialitate - definirea unui plan scris de monitorizare prenatală - recomandarea întreruperii de sarcină în cazul situaţiilor cu risc considerat crescut - obţinerea unui consimţământ informat privitor la	III

	conduita aleasă	
Recomandare	Se recomandă medicului de specialitate OG şi cardiolog să individualizeze conduita în cazul gravidelor valvulopate.	B
Argumentare	Conduita în cazul valvulopatiilor la gravide este ghidată de studii observaţionale corespunzătoare riscului legat de clasa funcţională (în conformitate cu clasificarea NYHA - Vezi anexa 3) (3). Aceste studii evidenţiază pericolele la care sunt expuse pacientele cu hipertensiune pulmonară. Trebuie avut în vedere că medicamentele prescrise în sarcină sunt utilizate fără studii clinice şi continuă a fi folosite atâta timp cât nu apar efecte adverse semnificative, exceptând anticoagulantele orale folosite la gravidele valvulopate protezate, la care nu există o alternativă eficace (3). Medicul de specialitate OG şi cardiolog trebuie să ţină cont că problemele asociate bolilor cardiace congenitale pot fi exacerbate de modificările hemodinamice din timpul sarcinii, rezultând un context influenţat de: - încadrarea în clasa funcţională NYHA - natura bolii - intervenţiile chirurgicale cardiace anterioare	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea unui consult ATI, cât mai precoce, în cazul gravidelor cu simptomatologie cardio-respiratorie acută.	C
Argumentare	Trebuie efectuat diagnosticul diferenţial al bolii cardiace cu tromboembolismul, preeclampsia, hemoragia, sepsisul (4).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să diagnosticheze şi să trateze prompt afecţiunile intercurente (mai ales anemia, HTAIS, infecţiile şi hipertiroidismul).	E
Recomandare	Naşterea pe cale vaginală este recomandată medicului pentru majoritatea gravidelor valvulopate.	B
Argumentare	Naşterea vaginală sub anestezie regională (în doze progresiv crescătoare) este mai puţin riscantă pentru majoritatea gravidelor valvulopate (3).	IIb
	6.2 Conduita în cazul gravidelor cu boli cardiace congenitale cu risc scăzut	
Standard	Medicul trebuie să consilieze gravidele cu boli cardiace congenitale (BCC) cu risc scăzut.	B
Argumentare	Sarcinile gravidelor cu BCC cu risc scăzut, sunt în general bine tolerate (3): - la pacientele cu şunt mic-moderat, fără hipertensiune pulmonară - scad rezistenţele vasculare sistemice - la pacientele cu regurgitare valvulară uşoară-moderată - scad rezistenţele vasculare sistemice - la pacientele cu stenoză aortică uşoară-moderată - gradientul presional creşte proporţional pe măsură ce creşte volumul bătaie - la pacientele cu stenoză pulmonară moderat-severă - necesită rar intervenţie pe parcursul sarcinii - majoritatea pacientelor la care s-a practicat o intervenţie chirurgicală pe cord în copilărie, nepurtătoare de proteze mecanice valvulare	IIb
	6.3 Conduita în cazul gravidelor cu boli cardiace congenitale cu risc crescut	
Standard	Medicii cardiologi şi de specialitate OG trebuie să informeze pacienta cu BCC cu risc crescut asupra riscurilor şi complicaţiilor menţinerii sarcinii.	B
Argumentare	Există riscul unei mortalităţi materne de 8 - 35% (3) şi al unei morbidităţi de 50% (3).	III
Standard	Medicii cardiologi şi de specialitate OG trebuie să recomande întreruperea cursului sarcinilor gravidelor cu BCC cu risc crescut	B
Argumentare	Trebuie avut în vedere că întreruperea cursului sarcinii gravidelor cu valvulopatii congenitale cu risc crescut are riscuri adiacente prin vasodilataţie şi diminuarea anestezică a inotropismului cardiac matern (3).	III
> Standard	Medicul trebuie să obţină un consimţământ informat scris de la gravidele cu BCC cu risc crescut, (cu informarea familiei) în cazul refuzului întreruperii cursului sarcinii.	E
Argumentare	Pentru protejarea medicului faţă de litigiu în cazuri cu evoluţie nefavorabilă (3).	
>> Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să recomande gravidelor cu BCC cu risc crescut şi simptomatice, limitarea activităţii fizice şi repaosul la pat.	B
Argumentare	Pentru diminuarea efortului cardiac. Repausul la pat	III

	reprezintă o metodă efectivă de menţinere a saturaţiei materno-fetale de O2 (3).	
>> Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să indice spitalizarea gravidelor cu BCC cu risc crescut, în caz de hipoxemie evidentă.	B
Argumentare	În interes vital materno-fetal (3, 5).	III
> Standard	Medicii cardiologi şi de specialitate OG trebuie să recomande întreruperea cursului sarcinii gravidelor cu BCC cu risc crescut în caz de hipoxemie severă (3).	B
Argumentare	În interes vital materno fetal (3, 5, 6). Chiar şi întreruperea sarcinii are riscuri adiacente datorită vasodilataţiei şi scăderii contractilităţii miocardice determinate de anestezie (3).	III
>> Standard	Medicul cardiolog trebuie să stabilească oportunitatea efectuării unui şunt în cazul când întreruperea cursului sarcinii este refuzată de către gravidele cu BCC cu risc crescut şi cu hipoxemie severă.	B
Argumentare	Oportunitatea efectuării unui şunt trebuie luată în calcul în scopul îmbunătăţirii oxigenării maternofetale (3, 5, 6).	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog şi de specialitate OG să indice internarea gravidelor cu BCC cu risc crescut, anterior sfârşitului trimestrului II (3).	B
Argumentare	Deoarece riscul matern este mare (mortalitate 8 - 35%, morbiditate 50%) (3).	III
> Standard	Medicul cardiolog şi cel ATI trebuie să indice profilaxia tromboembolismului pulmonar, la gravidele cu BCC cu risc crescut.	B
Argumentare	Profilaxia tromboembolismului pulmonar trebuie efectuată cu HGMM administrate s.c. mai ales la gravidele cu BCC cu risc crescut şi cianotice (3) (vezi anexa 5). Riscul tromboembolic impune luarea în considerare a anticoagulării profilactice mai ales în perioada puerperală şi după naşterea prin operaţie cezariană.	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului, să indice naşterea electivă prematură la 32 - 34 s.a. (după administrarea de corticosteroizi).	B
Argumentare	Naşterea spontană prematură este regula la gravidele cu boli congenitale cardiace, cu risc înalt (3). Corticoterapia este indicată pentru accelerarea maturării surfactantului pulmonar fetal (vezi 6.4).	III
Recomandare	Se recomandă medicului asistenţa naşterii premature declanşate spontan şi să nu recomande tocoliza la peste 32 - 34 s.a.	E
Argumentare	Naşterea prematură, pe cale vaginală, are un răsunet hemodinamic mai mic pentru mamă.	
	6.3.1 Particularităţile conduitei la pacientele cu hipertensiune pulmonară (HTP)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să interneze gravida/lăuza cu HTP în UTIC (unitate de terapie intensivă cardiacă).	A
Argumentare	Gravida cu HTP secundară bolilor cardiace trebuie considerată ca fiind în stare critică (2, 3, 7).	Ib
Standard	Medicul cardiolog trebuie să trateze HTP secundară bolilor cardiace.	B
Argumentare	HTP secundară bolilor cardiace este reversibilă după tratarea cauzei (ex. Valvulotomie mitrală pentru Stenoză mitrală). În caz contrar mortalitatea perinatală atinge 60%. HTP este prost tolerată în sarcină datorită adaptării insuficiente a inimii drepte la creşterea debitului cardiac, asociată vascularizaţiei pulmonare necompliante. Insuficienţa cardiacă dreaptă poate fi precipitată de solicitările crescute gestaţionale şi de creşterea debitului cardiac cu câte 50 ml/contracţie în travaliu (2, 3, 7).	IIb
Standard	Medicul cardiolog trebuie să efectueze diagnosticul diferenţial al HTP cu embolia pulmonară.	E
Argumentare	Datorită conduitei diferite în cele două situaţii.	
	6.3.1.1 Conduita medicală la gravidele cu hipertensiune pulmonară	
Recomandare	Se recomandă ca medicul cardiolog şi cel ATI trebuie să indice vasodilatatoare pulmonare în hipertensiunea pulmonară (9).	C
> Opţiune	Medicul cardiolog şi ATI poate opta în hipertensiunea pulmonară pentru tratament vasodilatator oral cu Nifedipinum (vezi anexa 5) (9).	E
> Opţiune	Medicul cardiolog şi ATI poate opta în hipertensiunea	C

	pulmonară pentru tratament parenteral vasodilatator (prostaciclynum şi Oxid Nitric inhalat) (8). (vezi anexa 5)	
Argumentare	Oxidul nitric inhalat (ONi) este un vasodilatator puternic selectiv pulmonar folosit cu succes la gravidele cu HTP. Poate fi folosit cu succes în travaliu şi peripartum (9, 10, 11), administrat pe mască sau canulă nazală sau canulă traheală (dacă este administrat pe termen lung).	IV
>> Recomandare	Se recomandă medicului ATI şi de specialitate OG a evalua efectele secundare ale Oxid-ului Nitric.	C
Argumentare	Oxidul nitric inhalat poate produce: - prelungirea timpului de sângerare (hemoragia în postpartum non-responsivă la Oxytocinum, poate fi stopată prin schimbarea vasodilatatorului pulmonar (11)) - tahifilaxie (reversibilă la stoparea ONi) - methemoglobinemie (cu potenţială hipoxie fetală)	IV
Opţiune	Medicul cardiolog şi ATI pot opta pentru administrarea de epoprostenolum (PGI2) (vezi anexa 5), vasodilatator puternic selectiv pulmonar şi are efect inhibitor pe agregarea trombocitară.	C
Argumentare	Epoprostenolum (PGI2 perfuzabilă) (12, 13) reduce efectiv rezistenţa vasculară pulmonară, dar poate reduce parţial rezistenţa vasculară sistemică şi presarcina ventriculului drept. Iloprostum (vezi anexa 5) este analogul sintetic al prostacyclinum-ului, este stabil şi are un efect ce durează maxim 60 - 120 min., reduce efectiv rezistenţa vasculară pulmonară, creşte debitul cardiac, are efect minim pe rezistenţa vasculară sistemică (12).	IV
> Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să indice administrarea vasodilatatoarelor pulmonare prin nebulizare.	C
Argumentare	Astfel administrate vasodilatatoarele pulmonare au efecte sistemice diminuate (12).	IV
	6.3.1.2 Conduita obstetricală la pacientele cu hipertensiune pulmonară	
Standard	Medicul trebuie să respecte principiile conduitei în peri-partum la pacienta cu hipertensiunea pulmonară.	B
Argumentare	Modul naşterii, tipul şi tehnica anesteziei şi modalitatea de monitorizare maternă sunt factori de risc semnificativi pentru prognosticul rezervat al gravidelor cu HTP (2, 7).	IIb
Standard	Medicul cardiolog sau ATI trebuie să evite creşterea rezistenţei vasculare pulmonare (RVP) în hipertensiunea pulmonară.	B
Argumentare	Creşterea rezistenţei vasculare pulmonare (RVP) în hipertensiunea pulmonară se poate contracara prin (7, 14): - evitarea hipotermiei - evitarea acidozei - evitarea hipercarbiei - evitarea presiunilor mari de ventilaţie - evitarea simpatomimeticelor (epinephrinum şi norepinephrinum) - menţinerea presarcinii ventriculului drept - menţinerea inotropismului ventriculului drept - menţinerea postsarcinii ventriculului stâng	IIb
Recomandare	Se recomandă ca medicul să finalizeze sarcina, la pacienta cu hipertensiune pulmonară, prin naştere pe cale vaginală sub anestezie epidurală.	C
Argumentare	Anestezia epidurală reduce durerea, consumul de O2 şi consecinţele hemodinamice ale travaliului în hipertensiunea pulmonară (7,14).	IV
Standard	La pacienta cu hipertensiune pulmonară, medicul trebuie să utilizeze cu prudenţă Oxytocinum (vezi anexa 5) pentru dirijarea travaliului sau pentru creşterea tonusului uterin în postpartum.	B
Argumentare	Perfuzia ocitocică poate diminua rezistenţa vasculară sistemică şi creşte rezistenţa vasculară pulmonară, cu scăderea debitului cardiac (10, 11, 12).	IIb
Standard	Medicul trebuie să evite, la pacienta cu hipertensiune pulmonară, utilizarea prostaglandinei F2 alfa - Dinoprostum (vezi anexa 5) pentru inducerea travaliului.	B
Argumentare	Dinoprostum cauzează vasoconstricţie pulmonară.	III
Standard	La pacienta cu hipertensiune pulmonară medicul trebuie să indice operaţia cezariană doar pentru indicaţii obstetricale.	B
Argumentare	Operaţia cezariană este asociată cu mortalitate maternă crescută în caz de HTP (6), deoarece operaţia cezariană este mai des practicată la pacientele cu instabilitate cardiovasculară severă sau instabilitatea cardiovasculară este asociată operaţiei	III

	abdominale (6).	
Recomandare	La pacienta cu hipertensiune pulmonară, medicul ATI trebuie să decidă individualizat tipul anesteziei pentru operaţia cezariană.	C
Argumentare	Anestezia regională utilizată la operaţia cezariană poate duce la scăderea considerabilă a presarcinii ventriculului drept (VD) (11, 12, 15, 16). Anestezia generală poate permite controlul efectiv al: - presarcinii VD - răspunsului presional în artera pulmonară dat de stimularea chirurgicală şi al - administrării controlate a vasodilatatoarelor pulmonare inhalatorii sau nebulizate (9)	IV
Recomandare	Medicului ATI i se recomandă la pacienta cu hipertensiune pulmonară, utilizarea opioidelor pentru anestezie.	B
Argumentare	Diminuă PAp (presiunea arterială pulmonară) crescută din timpul intubaţiei şi evită efectul inotrop negativ excesiv al agenţilor inhalatorii (17, 18).	III
Recomandare	Medicului ATI i se recomandă evitarea NO2 la pacienta cu hipertensiune pulmonară.	C
Argumentare	NO2 creşte rezistenţa vasculară pulmonară (10).	IV
Recomandare	Medicului ATI i se recomandă utilizarea ventilaţiei cu presiune pozitivă la pacienta cu hipertensiune pulmonară.	C
Argumentare	Ventilaţia cu presiune pozitivă minimizează reducerea întoarcerii venoase (18).	IV
	6.3.2 Particularităţile conduitei la pacientele cu Sdr. Eisenmenger	
Standard	Medicii cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să nu recomande sarcina pacientelor cu Sindrom Eisenmenger.	B
Argumentare	Sindromul Eisenmenger reprezintă stadiul final al HTP crescute până la valori sistemice, cu şunt inversat sau bidirecţional. HTP, de orice etiologie, asociază un risc de mortalitate maternă, chiar dacă presiunea din artera pulmonară este de 50% din cea sistemică (2, 19, 20, 21).	IIa
Standard	Medicul trebuie să consilieze pacientele având Sdr. Eisenmenger asupra metodelor contraceptive.	B
Argumentare	Sindromul Eisenmenger reprezintă stadiul final al unei hipertensiuni pulmonare crescute până la valori sistemice, cu şunt inversat sau bidirecţional, riscul de mortalitate maternă fiind de 30 - 50% (3).	III
Standard	În eventualitatea apariţiei unei sarcini, la pacientele cu Sdr. Eisenmenger, medicul trebuie să le ofere opţiunea întreruperii terapeutice a sarcinii.	B
Argumentare	Datorită riscului de mortalitate maternă (3, 18, 19, 20, 21).	IIb
	6.3.2.1 Conduita medicală la gravidele cu Sdr. Eisenmenger	
Recomandare	Medicul cardiolog şi de specialitate OG trebuie să recomande gravidelor cu Sdr. Eisenmenger şi care doresc să păstreze sarcina, internări prelungite, cu repaus la pat.	B
Argumentare	Pentru limitarea efortului cardiac şi creşterea HTP cu risc vital (3, 18, 19, 20, 21). Repausul la pat reprezintă o metodă efectivă de menţinere a saturaţiei materno-fetale de O2.	IIb
Standard	În Sdr. Eisenmenger medicul cardiolog trebuie să acţioneze în respectul următoarelor principii: - Tratamentul medical trebuie efectuat în UTIC - Trebuie evitate modificările hemodinamice cu potenţial de creştere a şuntului dreapta-stânga, cu hipoxemie consecutivă - Trebuie redusă rezistenţa vasculară pulmonară - Trebuie menţinut debitul cardiac - Trebuie menţinută rezistenţa vasculară sistemică - Trebuie să se trateze Insuficienţa cordului drept (heparinoterapie, oxigenoterapie, vasodilatatoare pulmonare)	E
Standard	Medicul cardiolog trebuie să informeze, verbal şi în scris, gravida cu hipertensiunea pulmonară şi aflată în Sdr. Eisenmenger, asupra faptului că nu există evidenţe asupra reducerii mortalităţii prin nicio intervenţie medicală.	B
Argumentare	În hipertensiunea pulmonară şi în Sdr. Eisenmenger riscul morţii subite sau cu hipoxie ireversibilă, durează cel puţin 2 săptămâni postpartum. Aceasta se datorează în principal creşterii rezistenţei vasculare pulmonare ameninţătoare de viaţă, creştere datorată trombozelor sau necrozei fibrinoide, care	IIb

	are o evoluţie accelerată în peripartum şi postpartum (3, 18, 19, 20, 21). Vasodilataţia sistemică poate fi rapid urmată de cianoză, hipotensiune, bradicardie şi moarte, chiar la paciente monitorizate.	
	6.3.2.2 Conduita obstetricală la pacientele cu Sdr. Eisenmenger	
Recomandare	Se recomandă medicului să practice operaţia cezariană pentru finalizarea sarcinii pacientelor cu Sdr. Eisenmenger.	C
Argumentare	Fac parte din categoria pacientelor cu risc înalt, cu cel mai mare risc (mortalitate maternă 30 - 50%). (3)	IV
> Recomandare	Se recomandă medicului ATI practicarea operaţiei cezariene sub anestezie generală.	B
Argumentare	Datorită riscului de creştere bruscă a şuntului dreapta-stânga, asociat simpatectomiei anestezice regionale, mai ales epidurale, incidenţa estimată a mortalităţii materne peripartum, asociate travaliilor în care este utilizată anestezia regională este de 24% (3, 22). Sunt descrise tehnici de anestezie regională pentru naşterea vaginală (epidurală) şi operatorie (spinală) (16, 23).	III
>> Standard	Medicul de specialitate ATI, care a optat pentru folosirea anestezicelor regionale, trebuie să respecte următoarele principii: - Anestezicele regionale trebuie administrate în doze incrementate prudent şi progresiv - Trebuie adăugate doze scăzute de vasoconstrictoare sistemice (epinephrinum) (vezi anexa 5) (16) şi vasodilatatoare pulmonare - Trebuie adăugate vasodilatatoare pulmonare (ONi şi prostacicline) (24)	C
Argumentare	În sindromul Eisenmenger, şunturile dreapta stânga cresc în timpul sarcinii datorită vasodilataţiei sistemice şi suprasarcinii ventriculului drept, cu creşterea cianozei şi scăderea fluxului sanguin pulmonar (3).	IV
	6.3.3 Particularităţile conduitei la pacientele cu stenoză aortică severă (Vezi "Managementul gravidelor cu stenoză aortică") (25)	
	6.3.4 Particularităţile conduitei la pacientele cu stenoză pulmonară (SAp)	
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să informeze, verbal şi în scris, pre-concepţional, pacientele cu obstrucţie a tractului de golire a ventriculului drept (OTVD) severă asupra riscurilor pe care le comportă o sarcină la acestea.	B
Argumentare	În SAp severă (gradient transvalvular pulmonar mai mare de 80 mm Hg), sarcina, chiar la pacientele anterior asimptomatice, poate precipita (3, 26, 27, 28): - insuficienţă cardiacă dreaptă (ICD) - aritmii - regurgitare tricuspidiană	IIb
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să recomande pacientelor cu OTVD severă corecţia preconcepţională a SAp.	B
Argumentare	Recomandarea se bazează pe faptul că decesele materne sunt absente şi complicaţiile materne minore au o incidenţă de 15% (3). OTVD - este bine tolerată în sarcină, deşi ventriculul drept (VD) deja solicitat presional, este supraîncărcat volemic (3, 26, 29, 30).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice valvuloplastia pulmonară percutană cu balon (VPPB) gravidelor cu stenoză de arteră pulmonară severă şi insuficienţă cardiacă dreaptă.	B
Argumentare	Valvuloplastia pulmonară percutană cu balon, ecoghidată (26), este indicată în timpul sarcinii doar dacă pacientele rămân simptomatice în ciuda terapiei medicale (3).	III
	6.3.5 Particularităţile conduitei la gravidele cu boli cardiace cianogene	
	6.3.5.1 Particularităţile conduitei la gravidele cu boli cardiace cianogene severe	
	6.3.5.1.1 Conduita medicală la gravidele cu boli cardiace cianogene severe	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice administrarea de O2, în caz de hipoxemie evidentă, la pacientele cu boli cardiace cianogene severe.	C
Argumentare	Saturaţia O2 maternă pregestaţională < 85% este	IV

	asociată cu o șansă de naștere a unui făt viabil de 12%, în comparație cu 92% dacă saturația O2 > 90% (5, 26).	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să recomande întreruperea cursului sarcinii la gravidele cu boli cardiace cianogene severe și cu hipoxemia severă.	B
Argumentare	În interes vital materno fetal (3).	III
	6.3.5.1.2 Conduita chirurgicală la gravidele cu boli cardiace cianogene severe	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să stabilească oportunitatea efectuării unui șunt în cazul când întreruperea cursului sarcinii este refuzată de către gravidele cu valvulopatii congenitale cianogene și cu hipoxemie severă.	B
Argumentare	Oportunitatea efectuării unui șunt este luată în calcul în scopul îmbunătățirii oxigenării tisulare (3).	III
	6.3.5.2 Particularitățile conduitei la gravidele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară	
	6.3.5.2.1 Conduita medicală la gravidele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară	
Standard	Medicul cardiolog și ATI trebuie să evalueze factorii ce determină riscurile materne în bolile cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară: - Funcția ventriculului stâng - Hemoragia - Embolia paradoxală - Insuficiența cardiacă - Cianoza progresivă	E
Argumentare	Gravidele cianotice cu presiune pulmonară sub-normală, nu sunt expuse riscului crescut de mortalitate al Sdr. Eisenmenger cu hipertensiune pulmonară. Hemoragia se poate datora coagulopatiilor și patologiei funcției trombocitare. Embolia paradoxală poate surveni la toate gravidele cianotice cu șunt dreapta stânga. Insuficiența cardiacă poate fi precipitată de supraîncărcarea volemică gestațională, pe un ventricul deja încărcat volemic. Cianoza progresivă este cauzată de vasodilatația gestațională.	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să decidă conduita medicală la pacientele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară, având în vedere riscurile fetale de: - Avort - RCIU - Prematuritate	B
Argumentare	Riscurile sunt determinate de cianoza maternă și de decompensarea hemodinamică. Saturația O2 maternă pregestațională < 85% este asociată cu o șansă de naștere a unui făt viabil de 12%, în comparație cu 92% dacă saturația O2 > 90% (3, 5).	III
Recomandare	Pentru gravidele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară se recomandă medicului cardiolog și celui de specialitate OG să indice: - internări prelungite - repausul la pat	B
Argumentare	Repausul la pat reprezintă o metodă efectivă de menținere a saturației materno-fetale de O2 la gravidele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară (HTP) (3).	III
	6.3.5.2.2 Conduita obstetricală la gravidele cu boli cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară	
Recomandare	Se recomandă medicului să finalizeze sarcinile gravidelor cu boli cardiace cianogene fără HTP, prin naștere pe cale vaginală.	B
Argumentare	Nașterea vaginală este considerată ca fiind cu cele mai puține riscuri pentru mamă, sub anestezie epidurală. (3)	III
Standard	Medicul trebuie să indice operația cezariană gravidelor cu boli cardiace cianogene fără HTP în caz de indicații strict obstetricale (26).	E
Standard	La pacientele cu boli cardiace cianogene fără HTP medicul ATI trebuie să evite utilizarea dozelor mari de anestezice administrate epidural.	C
Argumentare	Dozele mari de anestezice administrate epidural cauzează vasodilatație. (26)	IV
	6.3.5.3 Particularitățile conduitei în Tetralogia Fallot (TF)	

6.3.5.3.1 Gravide cu Tetralogie Fallot corectată chirurgical pregestațional

Standard	Medicul cardiolog trebuie să evalueze riscul complicațiilor sarcinii în funcție de statusul hemodinamic postoperator al pacientelor cu Tetralogie Fallot (TF).	B
Argumentare	Tetralogia Fallot este o cardiopatie congenitală care asociază un defect septal ventricular (DSV) larg, o stenoză a arterei pulmonare (SAp), hipertrofia ventriculului drept (HVD) și poziția defectuoasă a aortei, călare pe septul interventricular. Riscul complicațiilor sarcinii este scăzut (asemănător cu cel al gravidelor necardiopate) (3), la o corecție chirurgicală pregestațională, datorită rezultatelor bune hemodinamice postoperatorii. Riscul complicațiilor sarcinii este crescut la pacientele cu obstrucția tractului de golire a ventriculului drept (OTVD) reziduală semnificativă, regurgitare pulmonară severă cu/fără regurgitare tricuspidiană (RT) și/sau disfuncție de ventricul drept. Creșterea volemiei la gravide poate duce la insuficiență cardiacă dreaptă (ICD) și aritmii (3, 26, 31 - 36).	III

6.3.5.3.2 Gravide cu Tetralogie Fallot necorectată chirurgical pregestațional

Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice la gravidele cu TF necorectată chirurgical pregestațional: - administrare de O2 în hipoxemia evidentă - repaus la pat în hipoxemia evidentă - evitarea administrării medicamentelor vasodilatatoare sistemice	B
Argumentare	Sarcina la pacientele neoperate pregestațional, are un risc de complicații materne și fetale care este dependent de gradul cianozei materne. Riscul este crescut atunci când saturația în oxigen este sub 85%. Creșterea volumului sanguin și a întoarcerii venoase în atriul drept cu scăderea rezistențelor vasculare sistemice crește șuntul dreapta-stânga și cianoza. Monitorizarea frecventă a tensiunii arteriale și a gazelor sanguine în timpul travaliului este necesară, și trebuie evitată orice vasodilatație sistemică indusă medicamentos (3, 26, 31 - 36).	IIb

6.3.5.4 Particularitățile conduitei la pacientele cu coarctația de aortă (CoAo)

Standard	Medicul cardiolog și cel de specialitate OG trebuie să recomande corecția chirurgicală pregestațională a coarctației de aortă.	B
Argumentare	La gravidele cu CoAo neoperate pregestațional, managementul HTA în sarcină, este dificil; un tratament agresiv hipotensor poate duce la hipoperfuzarea segmentelor distale materne, cauzând avort sau moarte fetală in utero, chiar în condițiile creșterii la efort a TA în segmentele proximale (3, 37).	III

6.3.5.4.1 Conduita medicală la gravidele cu coarctație de aortă (CoAo)

Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog și celui de specialitate OG să indice restrângerea activității fizice a gravidelor.	B
Argumentare	Restrângerea activității fizice a gravidelor reprezintă o modalitate de scădere a efectelor potențial negative ale TA. Trebuie avut în vedere că spre diferență de HTAE, în CoAo preeclampsia nu apare și dezvoltarea fetală este de obicei normală (3, 37).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să instituie, în sarcină, tratamentul betablocant pentru controlul TA.	B
Argumentare	Managementul hipertensiunii arteriale este dificil la gravidele cu CoAo neoperată. Există riscul (4%) (38, 39, 37) de deces matern în trimestrul III prin disecție/rupturi a Ao, prin creșterea volemiei, a debitului cardiac și a TA.	IIb

6.3.5.4.2 Conduita chirurgicală la gravidele cu coarctație de aortă (CoAo)

Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice corecția chirurgicală a CoAo în sarcină, doar în caz de insuficiență cardiacă sau de TA necontrolabilă.	B
Argumentare	În aceste situații riscul vital materno-fetal este foarte mare prin ruptura aortică (cea mai frecventă cauză de deces) în cursul sarcinii (3, 37).	III
> Standard	Medicul cardiolog trebuie să contraindice angioplastia cu balon sau implantarea de stent în sarcină, la gravidele cu CoAo.	B

Argumentare	Există riscul de disecţie sau rupturi a Ao. Nu sunt dovezi că acest risc ar fi acceptabil prin implantare de stent (3, 37).	III
	6.3.5.4.3 Conduita obstetricală la gravidele cu coarctaţie de aortă (CoAo)	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să finalizeze sarcina gravidelor cu CoAo prin naştere pe cale vaginală (37).	E
> Recomandare	Se recomandă ca medicul să scurteze durata periodului expulziv la parturientele cu CoAo, prin aplicare de forceps sau videx (37).	E
Standard	În caz de coarctaţie de aortă necorectată sau cu anevrism, medicul trebuie să finalizeze sarcina prin operaţie cezariană electivă prematură (la cca. 35 s.a) (37).	E
	6.3.5.5 Particularităţile conduitei la paciente după corecţia intraatrială a transpoziţiei de vase (artere) mari (TVM/TGA)	
	Definire: Transpoziţia de vase (artere) mari (TVM/TGA) Senning sau Mustard este denumită şi Concordanţa atrioventriculară + Discordanţa ventriculo-arterială (vezi anexa 4). Schimbarea circulaţiei sangvine la nivel atrial permite sângelui venos pulmonar să ajungă în aortă prin valva tricuspidă şi ventriculul drept, iar sângele venos sistemic ajunge la artera pulmonară prin ventriculul stâng. TVM prezintă aceleaşi implicaţii în sarcină ca şi TVMc (transpoziţia de vase/artere mari corectată congenital). Gravidele operate aflate în cls. I - II NYHA tolerează bine sarcina (3, 42, 43).	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să evalueze pregestaţional permeabilitatea pasajului venos pulmonar.	B
Argumentare	Diminuarea pasajului venos pulmonar poate deveni simptomatic doar postconcepţional, iar obstrucţia fixă acţionează ca un echivalent fiziologic al unei stenoze mitrală severe (3, 42, 43).	III
> Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să indice ETT (ecocardiografie transtoracică) pentru evaluarea pregestaţională a permeabilităţii pasajului venos pulmonar la pacientele cu TVM.	B
Argumentare	Metoda este neinvazivă şi furnizează informaţii asupra statusului hemodinamic cardiac. (3, 42, 43)	III
>> Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să indice ETE (ecocardiografie transesofagiană) pentru evaluarea pregestaţională a permeabilităţii pasajului venos pulmonar la pacientele cu TVM.	B
Argumentare	Metoda este neinvazivă şi furnizează informaţii asupra statusului hemodinamic cardiac, în caz de ETT neadecvată (3, 42, 43).	III
>> Opţiune	În caz de ETT neadecvată medicul cardiolog poate indica evaluarea pregestaţională a permeabilităţii pasajului venos pulmonar la pacientele cu TVM, prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN) (3, 42, 43).	B
Argumentare	Metoda este neinvazivă şi furnizează informaţii asupra statusului hemodinamic cardiac, în caz de ETT neadecvată (3, 42, 43).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să recomande pacientelor cu TVM oprirea pregestaţională sau cât mai precoce după diagnosticarea sarcinii a administrării a Inhibitorilor de enzimă de conversie.	B
Argumentare	Inhibitorilor de enzimă de conversie = Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină, D - trimestrul II şi III de sarcină. (3, 26, 42, 43)	III
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog, să indice reevaluări cardiace repetate frecvent, la intervale individualizate, gravidelor cu TVM.	B
Argumentare	La 10% din cazuri, în gestaţie sau la scurt timp după aceasta are loc deteriorarea funcţiei ventriculului stâng la pacientele cu TVM (3, 42, 43).	III
	6.3.5.6 Particularităţile conduitei la paciente cu TVM/TGA corectată congenital (TVMc/cTGA)	
	Definire: TVMc este denumită şi Discordanţa atrioventriculară + Discordanţa ventriculo-arterială (vezi anexa 4). Sângele venos pulmonar ajunge în aortă prin valva tricuspidă şi ventriculul drept, iar sângele venos sistemic ajunge la artera pulmonară prin ventriculul stâng. Trebuie avut în vedere că în absenţa altor defecte congenitale asociate, gravidele încadrate în clasa funcţională I - II NYHA au o evoluţie bună (40, 41, 44).	

Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să recomande pacientelor cu TVM/TGA corectată congenital ca sarcina să fie programată după implantare de pace-maker.	B
Argumentare	Lipsa nodului AV (atrioventricular) poate fi cauză de bloc atrioventricular (BAV) complet inopinat. Complicaţiile potenţiale ale TVMc sunt reprezentate de embolii, BAV, aritmii supra-ventriculare (3, 40, 41, 44).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să evite o creştere a regurgitaţiei tricuspidiene (RT) la pacientele cu TVM/TGA corectată congenital.	B
Argumentare	Creşterea RT poate cauza insuficienţă de ventricul drept (IVD) (3, 40, 41, 44).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să adopte o conduită comună cu cea din cazul pacientelor cu insuficienţă cardiacă şi regurgitaţii atrioventriculare.	B
Argumentare	Datorită mecanismelor fiziopatologice comune (3, 40, 41, 44).	III
	6.3.5.7 Particularităţile conduitei la pacientele cu operaţia Fontan	
	Definire: Operaţia Fontan - conectarea atriopulmonară în caz de atrezie tricuspidiană, este o procedură definitivă paliativă indicată pacientelor cianotice cu un singur ventricul (vezi anexa 4). Circulaţia sistemică şi cea pulmonară sunt separate prin închiderea defectului septal atrial (DSA), urmată de ligatura arterei pulmonare şi de anastomozarea atriului drept cu artera pulmonară. Operaţia Fontan reuşită, cu un atriu drept mic sau cu conectare cavo-pulmonară totală (CCPT) permite ca pacientele în cls. I - II NYHA să poată duce o sarcină la termen cu naşterea unui făt viu. (3, 45)	
Standard	Pacientelor cu atriu drept mare şi congestie venoasă, medicul cardiolog sau cel de specialitate OG trebuie să le recomande efectuarea pregestaţională a conectării cavopulmonară totală (CCPT).	B
Argumentare	Rata deceselor materne este de 2% (3). Avortul spontan are o incidenţă de 40% (3), iar în 55% naşterea se produce prematur.	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să informeze pacientele că, după operaţia Fontan se creează un status cu: - Potenţial redus de creştere a debitului cardiac, dependent de presiunile venoase - Circulaţie protrombotică - Aritmii atriale prost tolerate	B
Argumentare	În sarcină are loc forţarea hemodinamică a AD şi a ventriculului unic, cu apariţia complicaţiilor: deteriorarea funcţiei ventriculare şi creşterea stazei venoase, apariţia sau complicarea aritmiilor preexistente şi formare de trombi în AD cu riscul embolismului paradoxal (în cazul unei operaţii Fontan fără filtru) (3, 45, 46).	III
Standard	Medicul de specialitate OG şi cel cardiolog trebuie să indice monitorizarea prenatală foarte strictă a gravidelor cu atriu drept (AD) mare şi stază venoasă.	B
Argumentare	Datorită riscului tromboembolic (3).	III
Standard	Medicul cardiolog şi ATI trebuie să indice anticoagularea profilactică a gravidelor cu AD mare şi congestie venoasă.	B
Argumentare	Datorită riscului tromboembolic (3, 45, 46).	III
Standard	Medicul de specialitate OG şi cel cardiolog trebuie să informeze gravida asupra opţiunilor anticoagulante în sarcină.	E
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să indice continuarea anti-aritmicelor în sarcină (de ex. Amiodaronum) (vezi anexa 5).	B
Argumentare	Riscul aritmiilor necontrolate depăşeşte riscurile fetale (3, 45, 46).	III
Standard	Medicul de specialitate ATI, cardiolog şi OG cel trebuie să: - menţină presarcina cardiacă în timpul travaliului - evite vasodilatatoarele în timpul naşterii - evite deshidratarea în timpul naşterii	B
Argumentare	Datorită riscului tromboembolic (3, 45, 46).	III
	6.4 Momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu boli cardiace congenitale (BCC)	
Standard	Medicul cardiolog şi OG trebuie să stabilească din timp momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu boli cardiace congenitale (BCC) cu reconsiderarea conduitei la începutul travaliului.	B
Argumentare	Această atitudine individualizată rezultat al	IIb

	colaborării multidisciplinare permite minimalizarea mortalităţii şi morbidităţii materno fetale (3).	
Standard	Medicul trebuie să indice ca naşterea feţilor depistaţi cu BCC să fie efectuată în maternităţi de nivel III.	B
Argumentare	Prognosticul fetal este determinat în principal de (3): - clasa funcţională NYHA în care este încadrată gravida - gradul cianozei materne - prematuritate	IIb
Standard	Medicul trebuie să indice naşterea prematură electivă la gravidele cu BCC şi cianotice.	B
Argumentare	Aceasta va fi obligatorie pentru femeile cu BCC cianozate, la care monitorizarea creşterii fetale este foarte importantă deoarece încetineşte şi se opreşte anterior termenului naşterii (moment din care nu mai există beneficiu fetal în continuarea sarcinii ci doar riscuri şi mediu intrauterin neprielnic) (3, 5, 50, 51, 52).	III
Recomandare	Se recomandă medicului să indice naşterea prematură electivă de la 32 s.a. împlinite la gravidele cu BCC: - încadrate în clasa III - IV NYHA sau cu - patologie cu risc înalt (stenoză aortică severă, sindrom Eisenmenger etc.)	B
Argumentare	95% dintre prematurii născuţi la peste 32 s.a. împlinite supravieţuiesc, cu riscuri mici de sechele vitale (3).	III
Standard	Medicul trebuie să decidă momentul naşterii gravidelor cu BCC, între 28 - 32 s.a. împlinite, individualizat.	B
Argumentare	În funcţie de evaluarea biometrică şi de aprecierea maturizării fetale (3).	III
Recomandare	Se recomandă medicului de specialitate OG şi celui cardiolog să încerce în măsura posibilului amânarea naşterii la gravidele cu BCC, până la 32 s.a. complete.	B
Argumentare	Tentativa de amânare a naşterii se materializează prin indicarea efectuării de proceduri percutanate (dacă sunt posibile) sau prin metode chirurgicale. Doar 75% dintre prematurii născuţi sub 28 s.a. împlinite supravieţuiesc, cu riscuri mari de sechele neurologice (10 - 14%) (3). Deşi rata de supravieţuire a nou-născutului sub 28 s.a. a crescut, rata de supravieţuire fără sechele la nou-născutul < 700 gr (ILBW - incredible low birth weight) sau < 1000 gr (ELBW - extremely low birth weight) se menţine ridicată (3, 5, 50, 51, 52).	III
Standard	Medicul trebuie să indice administrarea de corticosteroizi gravidei cu BCC care va naşte sub 34 s.a. împlinite.	A
Argumentare	Maturarea pulmonară fetală este accelerată prin administrarea de corticoizi mamei (3, 47, 48, 49).	Ia
> Recomandare	Se recomandată medicului să indice administrarea unei doze totale de corticosteroizi de 24 mg (vezi anexa 5): - Betamethasonum: două doze i.m. de câte 12 mg, la interval de 12 ore sau - Dexamethasonum: patru doze injectabile i.m. de câte 6 mg la interval de 12 ore	A
Argumentare	Administrarea antenatală de corticoizi reduce riscul tulburărilor respiratorii ale nou-născutului, hemoragiile intraventriculare şi enterocolita necrotică neonatală (47, 48, 49). Studiile efectuate cu privire la administrarea de corticosteroizi nu au evidenţiat beneficii la administrarea unor doze mai mari sau repetate de corticoterapie. Repetarea curelor nu este benefică şi poate avea riscuri fetale neurologice.	Ia
Recomandare	Se recomandă medicului să indice finalizarea sarcinii prin naştere pe cale vaginală la majoritatea gravidelor cu BCC.	B
Argumentare	Naşterea pe cale vaginală prezintă mai puţine riscuri la gravidele cu toleranţă funcţională bună (3).	IIa
> Standard	Medicul trebuie să dirijeze travaliul, indicând parturientei cu BCC decubitul lateral stâng.	B
Argumentare	Decubitul lateral stâng şi poziţia semişezândă permite diminuarea compresiei uterului asupra aortei, a venei cave inferioare şi evitarea sincopei cauzate de compresia VCI de către uterul gravid (3).	IIb
Standard	În timpul naşterii pacientelor cu BCC, medicul ATI trebuie să utilizeze anestezia peridurală.	B
Argumentare	Evită stresul determinat de CUD din travaliu	IIb

	(3, 4, 8).	
Standard	Medicul ATI trebuie să contraindice anestezia peridurală la gravidele cianotice, sau cu un volum bătaie compromis.	B
Argumentare	Anestezia peridurală produce vasodilataţie (3, 4, 8).	IIb
Opţiune	Medicul ATI poate opta pentru anestezia peridurală cu Fentanylum (vezi anexa 5) la gravidele cianotice sau cu un volum bătaie compromis.	B
Argumentare	Fentanyl-ul nu scade rezistenţa vasculară pulmonară (RVP) (3, 4, 8).	III
Standard	Medicul trebuie să scurteze şi să faciliteze periodul expulziv al parturientei cu BCC prin manevre obstetricale.	B
Argumentare	Dacă se doreşte naştere pe cale vaginală, periodul II trebuie eliminat (suprimarea efortului expulziv) pentru a minimiza stresul asupra aortei (3).	III
Standard	Medicul trebuie să practice operaţia cezariană programată prematur în interes matern, la gravidele cu BCC cu risc înalt (boală vasculară pulmonară, inclusiv sdr. Eisenmenger) şi/sau cianoză.	B
Argumentare	Inducerea unui travaliu prematur poate dura mult sau poate eşua. Operaţia cezariană în interes matern, evită stresul determinat de CUD din travaliu şi facilitează menţinerea unei hemodinamici materne stabile. Debitul cardiac creşte cu 30% în operaţia cezariană (practicată sub anestezie generală sau peridurală), mai puţin decât la naşterea pe cale vaginală (50%) (3).	III
Opţiune	Medicul poate practica operaţia cezariană chiar înaintea efectuării unei eventuale intervenţii chirurgicale cardiace (dacă este necesară).	B
Argumentare	Pentru diminuarea riscurilor materne dar în special fetale implicate de operaţia cardiacă (3).	III
	6.5 Conduita la pacientele cu boli congenitale ale aortei	
	6.5.1 Conduita în cazul pacientelor cu sindrom Marfan	
	6.5.1.1 Conduita chirurgicală în cazul pacientelor cu sindrom Marfan	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice pacientelor cu sindrom Marfan tratamentul chirurgical pre-gestaţional, la un diametru al rădăcinii aortei >/= 4.7 cm.	B
Argumentare	Tratamentul chirurgical pre-gestaţional, constă în înlocuirea programată a rădăcinii aortei, cu prezervarea valvei aortice sau înlocuirea sa cu homografă şi scade riscurile la care este expusă gravida cu sindrom Marfan putând permite ca sarcina să fie dusă la termen (3, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66), dar neînlăturând însă riscul disecţiei aortice.	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog şi celui de specialitate OG să indice pacientelor cu sindrom Marfan efectuarea pre-gestaţională a corectării prolapsului de valva mitrală (PVM) cu insuficienţă mitrală (3, 67).	B
Argumentare	Pentru corectarea insuficienţei mitrale.	IIb
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să informeze (documentat) pacientele cu sindrom Marfan şi afectare cardiacă minimă, asupra riscurilor legate de sarcină.	A
Argumentare	Afectarea cardiacă minimă în sindromul Marfan implică un risc de (3, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 66): - disecţie de aortă (1%) mai ales în trimestrul III de sarcină şi în post-partum - endocardită infecţioasă - Insuficienţă cardiacă congestivă	Ia
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să informeze (documentat) pacientele cu sindrom Marfan şi cu afectare cardiacă mare, asupra riscurilor în sarcină.	A
Argumentare	Afectare cardiacă mare (diametrul rădăcinii aortei > 4 cm) în sindromul Marfan implică un risc de (3, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 66): - disecţie de aortă (10%) mai ales în trimestrul III şi în post-partum - endocardită infecţioasă - insuficienţă cardiacă congestivă	Ia
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să informeze (documentat) gravida asupra alternativelor existente.	B
Argumentare	Alternativele unei sarcini la pacientele cu sdr.	III

	Marfan sunt (3): - acceptarea ideii de a nu avea copii - mamă purtătoare - adopţie	
Standard	În sarcina incipientă, medicul trebuie să ofere gravidelor cu sdr. Marfan, opţiunea întreruperii de sarcină.	B
Argumentare	Dat fiind riscurile la care este expusă gravida cu sindrom Marfan. (3, 59, 60, 61, 62)	III
	6.5.1.2 Conduita medicală în cazul gravidelor cu sindrom Marfan	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să individualizeze conduita medicală în sarcina gravidelor cu sindromul Marfan.	B
Argumentare	Conduita va fi individualizată în funcţie de: - evoluţia în timpul sarcinii a gravidelor afectate - diametrul rădăcinii aortei în momentul disecţiei aortei sau al operaţiei - vârsta la care anevrismul aortei a apărut la alte femei co-sangvine afectate (element subiectiv) (54, 57, 58, 59, 60, 61, 65)	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să controleze HTA şi aritmiile gravidelor cu sindrom Marfan pe tot parcursul sarcinii.	C
Argumentare	Tratamentul medical profilactic oral (beta-blocante/Atenololum, Metoprololum) (vezi anexa 5) permite controlul HTA, al aritmiilor şi reduce rata dilataţiei aortice (3, 54, 57, 58, 59, 60, 61, 65).	IV
	6.5.2 Conduita în cazul pacientelor cu Sindrom Ehlers Danlos	
	6.5.2.1 Conduita medicală la gravidele cu Sindrom Ehlers Danlos	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice tratamentul medical (beta-blocante), pe tot parcursul sarcinii la gravidele cu Sindrom Ehlers Danlos.	C
Argumentare	Tratamentul medical (beta-blocante) permite controlul HTA şi al aritmiilor (3, 61, 68, 69).	IV
Standard	Medicul trebuie să prevină riscul permanent de naştere prematură la gravidele cu Sindrom Ehlers Danlos.	B
Argumentare	Naşterea prematură este frecventă la gravidele cu Sindrom Ehlers Danlos datorită membranelor amniotice subţiri şi laxităţii ţesutului conjunctiv cervical (3, 61, 68, 69).	III
	6.5.3 Momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu boli congenitale ale aortei	
Recomandare	Se recomandă medicului ca la gravidele cu boli congenitale ale aortei să: - utilizeze fire de sutură lent resorbabile - suprime firele la cel puţin 14 zile de la operaţie - indice antibioterapie pe toată perioada până ce vor fi scoase firele	B
Argumentare	Plăgile pacientelor cu sindrom Marfan sau Ehlers Danlos se cicatrizează lent. Suprimarea precoce a firelor expune pacienta la riscul dehiscenţei plăgilor. Trebuie avută în vedere şi tendinţa la prolaps a organelor pelviene (3, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 68).	III
Standard	Medicul trebuie să prevină hipotonia uterină în postpartum la pacientele cu boli congenitale ale aortei.	B
Argumentare	Hipotonia uterină este frecventă, iar hemoragiile în post-partum pot fi severe (3, 53, 54, 58, 59, 60, 61, 68).	IIb
	6.5.3.1 Momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu sindrom Marfan	
Opţiune	Medicul poate opta pentru finalizarea sarcinilor gravidelor cu sindrom Marfan şi afectare cardiacă mică (Cls. I - II NYHA), prin naştere pe cale vaginală.	B
Argumentare	Există un risc de 1% de disecţie de aortă sau de alte complicaţii majore ca endocardita infecţioasă sau insuficienţa cardiacă congestivă (3, 53, 54, 58, 59, 60, 61).	III
> Standard	Medicul trebuie să conducă travaliul cu parturienta cu sindrom Marfan aflată în decubit lateral stâng, sau în poziţie semişezândă.	B
Argumentare	Decubitul lateral stâng şi poziţia semişezândă permite diminuarea compresiei uterului asupra aortei (3, 53, 54, 58, 59, 60, 61).	III
> Standard	Medicul trebuie să suprime efortul expulziv al	B

	parturientei cu sindrom Marfan, prin aplicare de forceps sau videx.	
Argumentare	Pentru scăderea stresului expulziv asupra aortei (3, 53, 54, 58, 59, 60, 61).	III
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze operaţia cezariană la parturienta cu sindrom Marfan dacă: - diametrul rădăcinii aortei >/= 4.5 cm - travaliul este prelungit	B
Argumentare	Pentru diminuarea riscului de ruptură sau disecţie de aortă (3, 53, 54, 58, 59, 60, 61).	III
	6.5.3.2 Momentul şi modalitatea naşterii la gravidele cu sindrom Ehlers Danlos	
Standard	Medicul trebuie să efectueze profilaxia travaliului precipitat la gravidele cu sindrom Ehlers Danlos.	B
Argumentare	Travaliile precipitate sunt frecvente la gravidele cu sindrom Ehlers Danlos datorită laxităţii ţesutului conjunctiv cervical (3, 61, 68, 69).	III
	6.5.4 Conduita în cazul gravidelor cu disecţie acută aortică	
	6.5.4.1 Conduita medicală la gravidele cu disecţie acută aortică	
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să adopte o conduită medicală, pe tot parcursul sarcinii, în cazul disecţiei acute a aortei situate după emergenţa arterei subclavii stângi, fără afectarea aortei proximale.	B
Argumentare	În cazul disecţiei acute a aortei după emergenţa arterei subclavii stângi, fără afectarea aortei proximale, se amână operaţia până în post-partum. De obicei nu necesită chirurgie şi va fi monitorizată prin rezonanţă magnetică nucleară (3, 70 - 76).	III
> Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice tratamentul medical (beta-blocante), pe tot parcursul sarcinii.	C
Argumentare	Tratamentul medical (beta-blocante) permite controlul HTA şi al aritmiilor (3, 61, 68, 69).	IV
	6.5.4.2 Conduita chirurgicală la gravidele cu disecţie acută aortică	
Standard	Medicul trebuie să considere disecţia acută a aortei ascendente, în sarcină, ca o urgenţă chirurgicală.	C
Argumentare	Disecţia acută a aortei ascendente expune gravida la riscul decesului matern (25%) şi fetal (54, 70 - 76).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului chirurg cardiovascular repararea disecţiei de aortă produsă în sarcină, cu o proteză din material compozit.	B
Argumentare	Deseori decizia este determinată de starea critică maternă şi de starea fătului (3, 70 - 76).	III
Opţiune	Medicul chirurg cardiovascular poate opta în cazul disecţiei acute aortice produsă în sarcină pentru: - păstrarea valvei aortice sau - înlocuirea valvei aortice cu o homografă	B
Argumentare	Aceste opţiuni permit evitarea anti-coagulării pe termen lung (3, 70 - 76).	III
Standard	În cazul deciziei de a soluţiona chirurgical disecţia acută aortică produsă în sarcină, medicii chirurg cardiovascular şi cel de OG trebuie să reducă riscul crescut al mortalităţii fetale.	B
Argumentare	Acest lucru este posibil prin: - efectuarea unui By-pass normotermic cardiopulmonar - monitorizarea fetală continuă intraoperatorie (3, 70 - 76).	III
Opţiune	Medicul chirurg cardiovascular poate să efectueze un tratament chirurgical în sarcină în cazul disecţiei acute a aortei după emergenţa arterei subclavii stângi, fără afectarea aortei proximale (3).	C
Argumentare	Dacă tratamentul medical nu permite controlul HTA şi al aritmiilor (3, 61, 68, 69).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului chirurg cardiovascular ca repararea chirurgicală a aortei, cu fătul păstrat intrauterin, să fie practicată înainte de 28 s.a.	C
Argumentare	Mortalitatea maternă în absenţa operaţiei atinge 80% (70, 77).	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice by-pass-ul cardiopulmonar în disecţia acută a aortei, dacă există: - dilataţia progresivă a aortei ascendente > 5 cm - durerea recurentă - semne de ischemie a unui membru sau organ (semne de suspiciune a unei disecţii recente de aortă)	B
Argumentare	By-pass-ul cardiopulmonar efectuat în trimestrul I de	IIb

	sarcină este asociat cu malformaţii congenitale. By-pass-ul cardio-pulmonar efectuat în trimestrul II și III de sarcină este mai sigur (3, 70 - 76).	
Recomandare	Se recomandă medicului să finalizeze sarcina gravidelor cu disecţie acută a aortei într-o unitate de chirurgie cardiovasculară.	E
Argumentare	Pentru a se putea efectua urgent operaţia cezariană, înaintea sau concomitent efectuării by-pass-ului cardio-pulmonar.	
Standard	Medicul trebuie să extragă fătul viabil (> 32 s.a.) prin operaţie cezariană înaintea sau concomitent efectuării by-pass-ului cardio-pulmonar.	B
Argumentare	Această conduită permite un management anestezic ce menţine o hemodinamică maternă optimă, cu minimalizarea efectelor sedative nocive asupra fătului (3, 54, 71, 70).	IIb
> Opţiune	Medicului ATI poate opta pentru diferite metode anestezice pentru operaţia cezariană.	C
Argumentare	Medicului ATI nu i se recomandă o anumită metodă anestezică pentru operaţia cezariană. Metoda anestezică de ales pentru operaţia cezariană rămâne controversată. Anestezia generală este recomandată pacientelor anticoagulate, dar există riscul de HTA reflexă la intubare sau prin stimulare chirurgicală, cu creşterea stresului cardiovascular ce favorizează progresia disecţiei preexistente (4, 54, 74).	IV
>> Opţiune	Medicul ATI poate opta pentru anestezia epidurală sau rahianestezie.	C
Argumentare	Anestezia epidurală sau rahianestezia reduce labilitatea cardiovasculară a aortei disecate. Anestezia epidurală sau rahianestezia vor fi considerate doar după evaluarea RMN a posibilităţii existenţei ectaziei durale și a chistelor arahnoide (ce pot determina o diluţie anestezică semnificativă) la pacientă (3, 54, 74).	IV
> Opţiune	Medicul poate asista naşterea fătului viabil (> 32 s.a.) pe cale vaginală, sub anestezie regională.	C
Argumentare	Anestezia epidurală reduce efectiv creşterea stresului vascular (debitul cardiac) și tensiunea parietală vasculară (tensiune arterială medie - TAM) din travaliu (3, 19, 54, 74), dar există riscul de hipotensiune marcată și de hematom epidural (fragilitatea venelor epidurale).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog și celui ATI să indice perfuzarea parturientei cu alfa-beta-blocante.	C
Argumentare	alfa-beta-blocantele (labetalolum) (vezi anexa 5) ar trebui administrate cu Injectomat-ul, pentru controlul rapid al TAM (tensiune arterială medie) în travaliu (54, 74).	IV
Standard	Medicul cardiolog și cel de specialitate OG trebuie să individualizeze managementul sarcinilor cu VG cuprinse între 28 - 32 s.a., în funcţie de starea materno-fetală, primând interesul matern.	B
Argumentare	Doar 75% dintre prematurii născuţi sub 28 s.a. împlinite supravieţuiesc, cu riscuri mari de sechele neurologice (10 - 14%) (3).	III
Standard	Medicul trebuie să efectueze urgent operaţia cezariană, înaintea sau concomitent efectuării by-pass-ului cardio-pulmonar la gravidele: - cu instabilitate cardiovasculară - cu semne de ischemie periferică sau uterină - cu suferinţă fetală	B
Argumentare	Datorită riscului vital materno fetal (54, 74).	IIb
	6.6 Conduita în cazul pacientelor cu boli valvulare cardiace dobândite	
Standard	Medicul trebuie să considere bolile valvulare cardiace dobândite ca fiind o problemă de sănătate publică.	B
Argumentare	Reumatismul articular acut rămâne o problemă majoră de sănătate publică în ţările în curs de dezvoltare (3). Terapia anticoagulantă ridică problemele specifice ale femeilor gravide cu proteze valvulare mecanice (3).	III
	6.6.1 Conduita în cazul gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite	
Standard	Medicul trebuie să informeze gravidele cu regurgitări valvulare cardiace că de obicei sarcinile lor pot fi bine tolerate, chiar și la regurgitări valvulare severe.	B
Argumentare	Creşterea volemiei și a debitului cardiac duc la creşterea suprasarcinii de volum afectând regurgitarea mitrală (RM), dar fracţia de regurgitare este compensată parţial de scăderea rezistenţei vasculare	IIa

	periferice (3). În RAo (regurgitarea aortică), scurtarea diastolei consecutiv tahicardiei conduce la scăderea volumului regurgitat. RM și RAo sunt frecvent de origine reumatică (3).	
	6.6.1.1 Principii generale de conduită medicală în cazul gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să asigure scăderea post-sarcinii la gravidele cu regurgitări valvulare cardiace dobândite.	B
Argumentare	Scăderea post-sarcinii la gravidele cu regurgitări valvulare cardiace dobândite se efectuează prin tratament cu vasodilatatoare și diuretice (26) în cazul dezvoltării ICC (insuficienței cardiace congestive) mai ales în Trimestrul III de sarcină. Diureticele se indică chiar dacă tensiunea arterială este scăzută în aceste situații (3). Vasodilatatoarele nu trebuie administrate la valori normale sau scăzute ale TA (26).	IIa
> Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice utilizarea doar a vasodilatatoarelor permise în sarcină.	B
Argumentare	Chiar cu riscul scăderii TA, vasodilatatoarele indicate nu trebuie să fie nocive pentru făt (3).	III
>> Recomandare	Se recomandă medicilor cardiologi, utilizarea în scop vasodilatator în cazul dezvoltării ICC la gravidele cu regurgitări valvulare cardiace dobândite, doar a: - dihidropiridinelor - nitraților	B
Argumentare	Dintre blocanții de calciu se pot utiliza doar dihidropiridinele (3), deoarece sunt vasodilatatoare arteriolare puternice, care reduc volumul și masa ventriculului stâng, cu creșterea FE (fracției de ejecție). Nitrații sunt permiși în trimestrele I - II de sarcină (3).	III
Standard	Medicii cardiologi trebuie să NU utilizeze în scop vasodilatator în cazul dezvoltării ICC la gravidele cu regurgitări valvulare cardiace dobândite: - nitrații în trimestrul III de sarcină - inhibitorii de enzimă de conversie (26) - antagoniștii receptorilor de angiotensină II - hydralazinum	C
Argumentare	Vezi anexa 5	IV
	6.6.1.2 Principii generale de conduită chirurgicală în cazul gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice la gravidele cu regurgitări valvulare cardiace dobândite, tratamentul chirurgical valvular, în sarcină, doar în cazul ICC refractară.	B
Argumentare	În insuficiența cardiacă congestivă (ICC) refractară (rară în regurgitații) interesul matern primează deși chirurgia valvulară crește riscurile fetale (3).	III
	6.6.1.3 Principii generale de conduită obstetricală în cazul gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite	
Opțiune	Medicul poate să finalizeze sarcinile gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite, prin naștere pe cale vaginală.	B
Argumentare	Nașterea vaginală poate avea loc în siguranță la marea majoritate a pacientelor, chiar și la cele ce au avut episoade de insuficiență cardiacă (3), monitorizarea hemodinamică fiind rezervată cazurilor severe (3).	III
	6.6.2 Conduita particulară pacientelor cu regurgitare mitrală (RM)	
	6.6.2.1 Conduita medicală în cazul gravidelor cu RM	
Recomandare	Medicul cardiolog sau ATI trebuie să indice Digoxinum atunci când funcția sistolică a gravidelor cu regurgitare mitrală (RM) este alterată.	B
Argumentare	Digoxinum (vezi anexa 5). Regurgitarea severă prin valvă degenerată este rar întâlnită la femeile tinere în absența sindromului Marfan sau a endocarditei infecțioase în antecedente. Toleranța hemodinamică este proastă în rarele cazuri de regurgitare acută datorită absenței dilatării ventriculului stâng (3, 26, 78).	III
	6.6.2.2 Conduita chirurgicală în cazul pacientelor cu RM	
Recomandare	Medicii de specialitate OG sau cardiologie trebuie să	B

	recomande ca pacientele cu PVM (prolaps de valva mitrală) și RM (regurgitare mitrală) severă și prost tolerată să fie operate preconcepțional.	
Argumentare	Gravidele cu prolaps de valvă mitrală au un pronostic bun, în absența RM severe și prost tolerate (3).	III
Standard	Medicul chirurg cardiovascular trebuie să efectueze repararea valvei mitrale la gravida cu regurgitare mitrală dobândită și cu insuficiență cardiacă refractară.	B
Argumentare	Chirurgia valvulară este de evitat în sarcină datorită riscurilor asupra fătului și va fi luată în considerare doar la pacientele cu insuficiență cardiacă refractară, situație rar întâlnită în cazul regurgitărilor (3, 26).	III
	6.6.3 Conduita particulară gravidelor cu regurgitare aortică (RAo)	
Standard	Medicul trebuie să individualizeze conduita în cazul gravidelor cu RAo cronică în funcție de severitatea ei clinică.	C
Argumentare	Toleranța hemodinamică este deficitară în rarele cazuri de RAo acută, datorită absenței dilatării ventriculului stâng (VS) (3). Regurgitarea severă prin valvă degenerată, este rar întâlnită la femeile tinere, în absența sindromului Marfan sau a endocarditei infecțioase în antecedente (79).	IV
	6.6.3.1 Conduita medicală în cazul gravidelor cu RAo	
Opțiune	Medicul cardiolog poate opta pentru monitorizarea gravidelor și parturientelor asimptomatice cu RAo cronică.	C
Argumentare	Se monitorizează TA și funcția cardiacă, pentru decelarea eventualelor simptome sau semne de insuficiență ventriculară stângă (26).	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să trateze gravidele cu RAo cronică, simptomatice.	B
Argumentare	RAo izolată poate fi tratată medical cu o combinație de diuretice și dacă este nevoie, vasodilatatoare. NU se vor administra inhibitori ai enzimei de conversie datorită riscurilor fetale (26, 79).	III
Opțiune	Medicul cardiolog sau cel ATI pot indica Digoxinum în caz de insuficiență ventriculară stângă (IVS) la gravidele cu regurgitare aortică cronică.	B
Argumentare	Toleranța hemodinamică este proastă în rarele cazuri de regurgitare acută datorită absenței dilatării ventriculului stâng (3, 26, 78).	III
	6.6.3.2 Conduita chirurgicală în cazul gravidelor cu RAo	
Standard	Medicul chirurg cardiovascular trebuie să înlocuiască valva aortică în RAo acută sau insuficiență cardiacă refractară.	B
Argumentare	RAo acută este un eveniment rar, considerat de către medici ca fiind o urgență chirurgicală, deoarece există riscul de EPA (edem pulmonar acut) și a șocului cardiogenic. Insuficiența cardiacă refractară, clasa III - IV NYHA, este rar întâlnită în cazul regurgitărilor (3, 26, 79). În insuficiența cardiacă refractară, păstrarea valvei aortice este rar posibilă exceptând sdr. Marfan (3).	III
	6.6.4 Conduita în cazul gravidelor cu regurgitare tricuspidiană (RT)	
	6.6.4.1 Conduita medicală în cazul gravidelor cu RT	
Standard	Medicul cardiolog, ATI sau cel de specialitate OG trebuie să indice gravidelor cu RT să: - evite eforturile fizice dacă cianoza este asociată cu semne de ICD (insuficiență cardiacă dreaptă) - limiteze eforturile fizice - utilizeze diuretice în ICD - nu utilizeze vasodilatatoare - nu utilizeze digoxinum	C
Argumentare	RT izolată nu ar trebui să ridice probleme semnificative în sarcină, dar impune grijă pentru prevenirea hipoperfuziei induse de diuretice (26).	IV
	6.6.4.2 Conduita chirurgicală în cazul pacientelor cu RT	
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să indice preconcepțional ablația cu radiofrecvență a căilor de conducere ale impulsurilor cardiace la pacientele cu RT și cu aritmii simptomatice sau căi anormale de conducere.	E
	6.6.5 Conduita în cazul gravidelor cu stenoze valvulare cardiace dobândite	

6.6.5.1 Conduita în cazul pacientelor cu stenoză mitrală (SM)

Recomandare	Medicul cardiolog și de specialitate OG trebuie să recomande la pacientele cu SM și cu aria valvei mitrale (VM) < 1,5 cm^2, efectuarea preconcepțională a valvulotomei mitrale.	B
Argumentare	La pacientele cu SM având o arie a mitralei sub 1,5 cm^2 (sau sub 1 cm^2/mp arie corporală) sarcina implică riscurile (3, 26, 80, 81, 82, 83) de: - edem pulmonar - insuficiență cardiacă - aritmii - restricție de creștere intrauterină	III

6.6.5.1.1 Conduita medicală în cazul gravidelor cu SM

Standard	Medicul cardiolog trebuie să aibă ca obiective ale tratamentului la gravidele cu SM: - evitarea decompensării cardiace și - monitorizarea regulată a supraîncărcării volemice și a edemului pulmonar acut (EPA)	B
Argumentare	Gradientul transmitral crește în mod particular în trimestrul II și III de sarcină și tahicardia, prin scurtarea diastolei, contribuie la o creștere suplimentară a presiunii în atriul stâng (3, 89).	III

Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice la gravidele cu SM respectarea următoarelor principii:
	- limitarea activității fizice până la repaos la pat
	- limitarea aportului de sare
	- limitarea aportului lichidian
	- oxigenoterapie
	- administrarea de betablocante la gravidele (3):
	  - simptomatice (toleranță funcțională slabă)
	  - presiunea sistolică din artera pulmonară > 50 mmHg
	  - tahicardice
	- recomandarea de beta blocante selective (Atenololum, Metoprololum) (3)
		B

Argumentare	Primele patru principii diminuează efortul cardiac (3). Beta blocantele selective au interacțiune redusă cu contractilitatea uterină (3, 26, 89) și previn sau tratează tahicardia pentru optimizarea umplerii diastolice (26, 89). Dozele de beta blocantele selective se ajustează în funcție de (vezi 7.4.1). Doze crescute de beta blocantele selective sunt frecvent necesare spre sfârșitul sarcinii (3, 89).	IIb
Standard	Medicul cardiolog trebuie să asocieze diureticele dacă persistă semnele edemului pulmonar la gravidele cu SM.	B
Argumentare	Diureticele trebuie utilizate judicios pentru a diminua staza venoasă sistemică și pulmonară (26, 89) cu grijă pentru a evita hipotensiunea și tahicardia (3), precum și perfuzia uteroplacentară (26, 89).	IIb
Standard	Medicul cardiolog și cel OG trebuie să indice heparinoterapia: - în timpul repaosului la pat - în aritmii supraadăugate - în caz de atriu stâng (AS) dilatat	B
Argumentare	Pentru tromboprofilaxie (26).	III
Standard	Medicul OG și cel cardiolog trebuie să informeze gravida cu stenoză mitrală asupra riscurilor tratamentului medical ineficient: - edem pulmonar acut - deces matern intra- sau post-partum - deces fetal intra- sau post-partum	B
Argumentare	Tratamentul medical ineficient impune o conduită chirurgicală (3, 26, 80 - 83, 99 - 109, 111 - 122, 124).	IIb

6.6.5.2 Conduita chirurgicală în cazul gravidelor cu SM

Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice corectarea stenozei mitrale în sarcină, dacă tratamentul medical este ineficient.	B
Argumentare	Ineficiența tratamentului medical se materializează prin persistența HTP și/sau pacientele sunt simptomatice - cls. III - IV NYHA. Se recomandă corecția stenozei în aceste condiții deoarece există un risc crescut de edem pulmonar acut cu risc vital maternofetal intra- sau post-partum (3, 26, 80 - 83, 99 - 109, 111 - 122, 124).	IIb
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice corectarea valvulară, de urgență, la gravidele cu SM aflate în stare critică.	B

Argumentare	Datorită riscurilor procedurii, operaţia de urgenţă este rezervată pacientelor cu risc vital (3, 26, 80 - 83, 99 - 109, 111 - 122, 124).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să recomande în sarcină valvulotomia (valvuloplastia) mitrală percutană cu balon (VMPB), pe cord închis, sub ghidaj ecografic.	B
Argumentare	VMPB este sigură pentru gravidă, cu risc minim de tamponadă cardiacă sau de EP. Aplicată la peste 200 paciente, cu rezultate bune hemodinamice, a înlocuit chirurgia valvei mitrale (26, 102, 107, 112, 116 - 120, 123). Permite îmbunătăţirea stării funcţionale cardiace. Există un risc de deces fetal in utero de 2 - 12%. Permite continuarea sarcinii până la naşterea pe cale vaginală a unui nou-născut sănătos (3, 26, 97, 98, 80 - 83, 99 - 109, 123, 125).	IIb
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să practice valvulotomia (valvuloplastia) mitrală percutană cu balon doar în centrele de boli cardiovasculare.	A
Argumentare	Datorită riscurilor procedurii (3, 26, 125).	Ib
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să respecte indicaţiile valvulotomiei (valvuloplastiei) mitrale percutane cu balon.	A
Argumentare	Datorită riscurilor procedurii (3, 26, 125).	Ib
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să respecte contraindicaţiile valvulotomiei (valvuloplastiei) mitrale percutane cu balon: - profilactic la gravide cu stenoză mitrală (SM) severă fără hipertensiune pulmonară (HTP) şi cu toleranţă funcţională bună - regurgitaţie mitrală (RM) moderată-severă - valva mitrală (VM) calcificată - tromb în atriul stâng (AS)	C
Argumentare	Datorită riscurilor procedurii (3, 26, 125).	IV
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să minimalizeze expunerea gravidei la radiaţii.	C
Argumentare	Expunerea gravidei şi fătului la radiaţii este redusă prin (3, 26, 123): - protejarea abdomenului şi pelvisului gravidei cu şorţ de plumb - evitarea angiografiei - evitarea măsurătorilor hemodinamice - limitarea timpului de expunere la radiaţii la sub 1 - 2 minute	IV
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog intervenţionist utilizarea balonului INOUE pentru scurtarea procedurii.	B
Argumentare	Utilizarea balonului INOUE permite scurtarea procedurii VMPB (3, 26, 119 - 122).	III
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să informeze pacienta asupra riscului de: - regurgitare mitrală (RM) severă traumatică iatrogenă. - tamponadă - embolie	B
Argumentare	RM severă traumatică iatrogenă (5% din VMPB) fiind prost tolerată, necesită corecţie chirurgicală urgentă sub by-pass cardiopulmonar, ceea ce expune la riscul intraoperator impredictibil al decesului fetal in utero (3). Riscul de tamponadă sau de embolie în timpul VMPB este foarte scăzut (3, 26, 101 - 107).	III
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să nu recomande de rutină în sarcină valvulotomia (comisurotomia) pe cord închis.	B
Argumentare	Există un risc de deces fetal in utero intraoperator de 20 - 30%, impredictibil, în timpul by-pass-ului cardiopulmonar (26, 97, 98, 101 - 109). Valvulotomia pe cord închis în scop profilactic este contraindicată la gravidele cu stenoză mitrală severă, fără hipertensiune pulmonară (HTP) şi cu toleranţă funcţională bună (3).	III
Standard	Chirurgia pe cord deschis, în sarcină, trebuie efectuată de medicul chirurg cardiovascular doar dacă există risc vital matern, cu condiţia extragerii unui făt viabil (funcţie de vârsta gestaţională) în prealabil.	B
Argumentare	Chiar în condiţii ideale, incluzând tehnicile de by-pass cardiopulmonar care permit debite mari şi perfuzări la temperaturi crescute există o incidenţă mare a suferinţei fetale, RCIU sau pierderii sarcinii (26, 83, 87, 93, 95, 124 - 127).	III
Opţiune	Medicul chirurg cardiovascular poate opta pentru înlocuirea valvei mitrale (VM).	B
Argumentare	În caz de indicaţii ale reparării valvulare, pentru pacientele cu contraindicaţii ale valvulotomiei (valvuloplastiei) mitrale percutane cu balon şi ale	III

	valvulotomiei pe cord închis (26, 83, 87, 93, 95, 96, 124 - 127).	
	6.6.5.3 Conduita obstetricală în cazul gravidelor cu SM	
Recomandare	Se recomandă medicului să finalizeze sarcina prin naştere pe cale vaginală, sub anestezie epidurală, în absenţa contraindicaţiilor obstetricale.	B
Argumentare	Analgezia epidurală diminuă tahicardia, fără a modifica semnificativ hemodinamica pacientei (83 - 92, 110, 128).	III
Recomandare	Se recomandă medicului efectuarea operaţiei cezariene la pacientele cu stenoze mitrale severe, strict pentru indicaţii obstetricale.	B
Argumentare	Pentru minimalizarea riscurilor modificărilor hemodinamice majore intraoperatorii (83 - 92, 110).	III
Standard	La naştere, medicul cardiolog, ATI şi de specialitate OG trebuie să recomande, pentru reducerea rezistenţei vasculare pulmonare: - oxigenoterapia - restricţia lichidiană	B
Argumentare	Pentru minimalizarea riscurilor edemului pulmonar acut (83 - 92, 110).	III
Opţiune	La naştere, medicul cardiolog sau de specialitate OG pot recomanda diuretice (3, 83 - 92).	B
Argumentare	Pentru minimalizarea riscurilor insuficienţei cardiace şi a edemului pulmonar acut (83 - 92, 110).	III
Recomandare	La naştere, se recomandă medicului ATI să efectueze analgezia epidurală pentru pacientele cu stenoză mitrală (SM).	B
Argumentare	Tahicardia cauzată de durerile travaliului, creşte debitul trans-mitral cu creşterea bruscă a presiunii din atriul stâng şi apare potenţialul edemului pulmonar acut. Analgezia epidurală diminuă tahicardia, fără a modifica semnificativ hemodinamica pacientei (84, 85, 128).	III
Standard	Medicul de specialitate OG sau ATI trebuie să asigure parturientei poziţia Trendelenburg variabilă (mai ales în timpul operaţiei cezariene).	C
Argumentare	Pentru minimalizarea modificărilor hemodinamice majore intrapartum (86).	IV
Standard	Medicul ATI trebuie să asigure monitorizarea invazivă hemodinamică a gravidelor cu stenoze mitrale moderate şi severe.	C
Argumentare	Pentru prevenirea scăderilor bruşte ale RVS, prin administrare de epinephrinum (vezi anexa 5) şi expansionare volemică (85).	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice perfuzia ocitocică în postpartum.	B
Argumentare	Pentru profilaxia hemoragiei excesive în postpartum (83 - 92).	III
Opţiune	Se recomandă ca medicul să indice efectuarea masajului uterin.	B
Argumentare	Pentru profilaxia hemoragiei excesive în postpartum (83 - 92).	III
	6.6.6 Conduita în cazul pacientelor cu stenoză aortică (SAo)	
Standard	Medicul cardiolog şi OG trebuie să recomande pacientelor cu stenoză aortică (SAo) simptomatică sau moderată-severă, amânarea sarcinii până la corecţia chirurgicală a acesteia (3, 26, 134, 136).	B
Argumentare	Riscurile SAo simptomatică sau moderată-severă (aria valvulară aortică <= 1 cm^2 sau gradient transvalvular >= 64 mm Hg) sunt (3, 26, 134, 136) de: - insuficienţă cardiacă - edem pulmonar - aritmii - RCIU - moarte subită	III
	6.6.6.1 Conduita medicală la gravidele cu stenoză aortică (SAo)	
Standard	Medicul cardiolog şi cel de OG trebuie să recomande gravidelor cu SAo uşoară şi cu funcţie normală sistolică a ventriculului stâng: - evitarea eforturilor excesive - repausul la pat	B
Argumentare	Pentru a diminua efortul cardiac (3, 26).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să utilizeze beta-blocante în sarcină în cazul SAo severe asimptomatice.	B
Argumentare	beta-blocantele permit umplerea coronariană. Li se asociază repaosul la pat şi oxigenoterapia (26).	III

Recomandare	Se recomandă medicilor cardiologi, ATI şi OG evitarea diureticelor în absenţa SAo severă.	B
Argumentare	Accentuează hipotensiunea şi tahicardia maternă. În plus scad perfuzia uteroplacentară (3, 26, 134, 136).	III
Opţiune	Medicul cardiolog sau ATI pot utiliza digoxinum la pacientele cu fracţie de ejecţie redusă.	C
Argumentare	Uşurează efortul inimii (3, 141).	IV

6.6.6.2 Conduita chirurgicală la gravidele cu stenoză aortică (SAo)

Standard	Medicul cardiolog trebuie să respecte indicaţiile de corecţie prenatală a stenozei aortice (SAo): - gravide cu SAo severă, simptomatice - gravide cu IC cls. III - IV NYHA	B
Argumentare	Datorită riscurilor vitale materne şi sau fetale (3) pe care le presupune intervenţia chirurgicală corectoare. Medicul cardiolog trebuie să recomande valvuloplastia aortică percutană cu balonaş (VAPB) pre-concepţional la pacientele cu aria valvulară aortică < 1 cm^2 (26).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice tratamentul chirurgical, în sarcină, la gravidele cu stenoză aortică (SAo): - dacă tratamentul medical este ineficient (persistă HTP şi/sau paciente simptomatice) - în urgenţă la gravidele în stare critică	B
Argumentare	În interes vital în special matern, înainte de travaliu (26, 113, 114, 149).	III
Standard	La gravidele cu stenoză aortică (SAo) şi indicaţie chirurgicală, medicul cardiolog trebuie să recomande un tratament invaziv: valvulotomia (valvuloplastia) aortică percutană cu balon (VAPB), pe cord închis.	B
Argumentare	Valvuloplastia percutană cu balon a aortei este de preferat, atunci când se poate efectua, înlocuirii valvulare, dar şi ea este riscantă în timpul sarcinii (3, 26, 113, 114).	III
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să respecte indicaţia de VAPB: stenoza aortică (SAo) simptomatică şi severă cu condiţia ca valva aortică să fie pliabilă.	C
Argumentare	Pentru diminuarea riscurilor vitale materno fetale (3, 139).	IV
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să contraindice VAPB dacă: - valva aortică este calcificată - regurgitarea aortică (RAo) este severă	C
Argumentare	Pentru diminuarea riscurilor vitale materno fetale (3, 129).	IV
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să efectueze VAPB doar în centre cu mare experienţă în chirurgie cardiovasculară.	C
Argumentare	Pentru diminuarea riscurilor vitale materno fetale (3, 26, 129).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog intervenţionist să aleagă momentul intervenţiei în trimestrul II de sarcină.	B
Argumentare	Trimestrul II este momentul optim practicării intervenţiei, deoarece embriogeneza este finalizată şi se evită acţiunea negativă a substanţelor ionice de contrast folosite, pe tiroida fătului în trimestrul III. Doza de radiaţii pe abdomenul matern: 0.05 - 0.2 rad. (3). Deasemenea există o asociere între prezenţa valvei aortice bicuspide şi dilatarea rădăcinii aortei, cu risc de disecţie spontană de aortă, uzual întâlnită în trimestrul III, mai ales dacă mai coexistă o coarctaţie de aortă (26, 129, 130).	III
Standard	Medicul cardiolog intervenţionist trebuie să minimalizeze expunerea gravidei la radiaţii.	B
Argumentare	Minimalizarea expunerii gravidei la radiaţii se realizează prin: - protejarea abdomenului gravidei cu şorţ de plumb - evitarea angiografiei - evitarea măsurătorilor hemodinamice (3)	III
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog intervenţionist utilizarea balonului INOUE pentru scurtarea procedurii.	C
Argumentare	Pentru diminuarea riscurilor vitale materno fetale (3, 131).	IV
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice By-pass-ul cardiopulmonar în SAo simptomatice şi severe ca alternativă la VAPB, cu condiţia extragerii prin operaţie cezariană a unui făt viabil (în funcţie de	C

	vârsta gestațională).	
Argumentare	Atunci când nu se poate efectua valvuloplastia percutană cu balon a aortei, deși înlocuirea valvulară este mult mai riscantă în timpul sarcinii (3, 26, 113, 114, 130, 131).	IV
> Standard	Medicul trebuie să încerce menținerea sarcinii până la viabilitatea fetală.	C
Argumentare	Pentru diminuarea mortalității fetale (3, 26, 130, 131).	IV
Recomandare	Medicului chirurg cardiovascular i se recomandă ca momentul intervenției să fie ales după practicarea operației cezariene elective premature.	B
Argumentare	Practicarea By-pass cardiopulmonar în sarcină este asociată cu o mortalitate fetală 20% (3, 73, 74).	III
Standard	Medicul chirurg cardiovascular trebuie să practice chirurgia pe cord deschis în sarcină, doar dacă există risc vital matern, cu condiția extragerii unui făt viabil în prealabil.	B
Argumentare	Riscul mortalității operatorii materne este de 11% (3, 77) și riscul pierderii fetale este de 30% (77, 135, 140).	III
> Standard	Medicul chirurg cardiovascular trebuie să respecte indicațiile chirurgiei valvulare pe cord deschis.	B
Argumentare	Sunt similare cu contraindicațiile VAPB (77, 135, 140).	III
> Recomandare	Se recomandă medicului chirurg cardiovascular să utilizeze valve aortice biologice.	B
Argumentare	Evită anticoagularea de durată și deși se pot deteriora accelerat în sarcină ele nu expun la riscul de eșec sau reintervenție (26, 75, 77, 135, 140).	III
> Opțiune	Medicul chirurg cardiovascular poate utiliza valve aortice mecanice.	B
Argumentare	Valvele mecanice sunt mai trainice dar impun anticoagulare postoperatorie, ceea ce poate complica o sarcină prezentă sau viitoare (26, 76).	III
	6.6.6.3 Conduita obstetricală la gravidele cu stenoză aortică (SAo)	
Recomandare	Medicului i se recomandă să finalizeze sarcina prin naștere pe cale vaginală.	B
Argumentare	Nașterea pe cale vaginală este sigură la gravidele cu toleranță funcțională bună (3).	III
Standard	Medicul de specialitate OG și ATI trebuie să evite la naștere: - vasodilatatoarele - hipovolemia - hipotensiunea arterială	B
Argumentare	Gravidele cu stenoze aortice nu tolerează pierderile de sânge, tahicardia și compresia venei cave inferioare (VCI) (3, 26).	III
Standard	În timpul nașterii medicul ATI trebuie să indice asigurarea: - monitorizării arteriale - monitorizării centrale venoase - decubitului lateral stâng - aportului lichidian adecvat - sedării parturientei	B
Argumentare	Încărcarea volemică adecvată este importantă, dar nu trebuie exagerat la paciente cu obstrucție a ventriculului stâng (3). Decubitul lateral permite evitarea sincopei cauzate de compresia VCI de către uterul gravid.	III
Standard	Medicul trebuie să efectueze profilaxia endocarditei infecțioase la finalizarea sarcinii gravidelor cu stenoză aortică (SAo) prin naștere planificată pe cale vaginală.	B
Argumentare	Există un risc intermediar-crescut de apariție a endocarditei infecțioase (26, 76, 135).	III
Standard	Medicul trebuie să efectueze operația cezariană în cazul gravidelor cu stenoză aortică ușoară, asociată cu o indicație obstetricală relativă.	C
Argumentare	Orice factor potențial distocic poate precipita modificări hemodinamice cu potențial vital (142).	IV
> Opțiune	Medicul ATI poate opta la operația cezariană, la gravidele cu stenoză aortică ușoară-moderată pentru: - analgezie/anestezie regională progresiv crescătoare - anestezie epidurală (134, 137, 150) - anestezie rahidiană (143)	E
> Standard	Medicul ATI trebuie să contraindice anestezia spinală "într-o singură injectare" pentru operația cezariană la gravidele cu stenoză aortică ușoară-moderată.	C
Argumentare	Deoarece anestezia administrată într-o singură	IV

	injectare nu permite controlul optim hemodinamic matern (17, 144, 145, 146, 150).	
Recomandare	Se recomandă medicului finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană electivă prematură în cazul gravidelor cu stenoză aortică severă.	B
Argumentare	Gravidele cu stenoze aortice (şi în special severe) nu tolerează pierderile de sânge, tahicardia şi compresia venei cave inferioare (VCI), iar fătul nu mai beneficiază de mediul intrauterin favorabil şi dezvoltă RCIU precoce (3).	III
> Recomandare	În cazul gravidelor cu stenoză aortică severă medicului i se recomandă a indica finalizarea sarcinii într-o unitate de chirurgie cardiovasculară.	E
Argumentare	Pentru a se putea efectua urgent operaţia cezariană, înaintea sau concomitent efectuării unei eventuale operaţii cardiace.	
>> Recomandare	Medicului ATI îi este recomandată efectuarea anesteziei generale pentru operaţia cezariană în cazul gravidelor cu stenoză aortică severă.	B
Argumentare	Epinephrinum (vezi anexa 5) administrată pentru restabilirea prefuziei coronare nu are efecte asupra funcţiei ventriculului stâng (147) sau hemodinamice (148) la gravidele cu stenoză aortică, chiar severă, aflate sub anestezie generală (137).	III
	6.6.7 Conduita în cazul gravidelor cu proteze valvulare mecanice (GPVM)	
	6.6.7.1 Conduita medicală la pacientele cu proteze valvulare mecanice (GPVM)	
Standard	Medicul cardiolog şi de specialitate OG trebuie să recomande pacientelor cu valvulopatii efectuarea pre-concepţională a tratamentul chirurgical valvular.	B
Argumentare	Protezarea valvulară în sarcină este grevată de un mare risc vital materno fetal (3). Există puţine date despre eficacitatea anticoagulantelor în sarcină, iar recomandările privind utilizarea lor intragestaţională se bazează în general pe extrapolări ale datelor provenite de la negravide, din raportări de cazuri şi din studii pe serii de cazuri la gravide (26, 76, 151 - 154).	III
> Standard	Când nu este posibilă efectuarea pre-concepţională a tratamentului chirurgical valvular, medicul cardiolog trebuie să evalueze oportunitatea efectuării intragestaţionale a protezării valvulare cu valve biologice.	B
Argumentare	Deşi se consideră că în general sarcina nu accelerează degenerarea bio-protezei (care nu este durabilă şi o reintervenţie e inevitabilă în câţiva ani, cu riscurile implicite) (3), există raportări ale degradării accelerate ale bioprotezelor valvulare în sarcină (26, 76, 151 - 155).	III
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să informeze pre-concepţional, valvulopatele cu proteze valvulare mecanice, aflate în tratament de durată cu Warfarinum asupra conduitei terapeutice adecvate, individualizate.	B
Argumentare	Gravidele cu proteze valvulare mecanice anticoagulate, tolerează bine sarcina şi naşterea din punct de vedere hemodinamic (3, 26).	III
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să discute individual cu valvulopatele purtătoare de proteze valvulare mecanice, despre posibilitatea modificării terapiei anticoagulante în eventualitatea apariţiei unei sarcini.	B
Argumentare	Tratamentul anticoagulant trebuie să prevină trombozarea valvelor mecanice cu minime riscuri maternofetale (26).	III
Standard	Gravidele cu proteze valvulare mecanice trebuie anticoagulate continuu.	A
Argumentare	Nu există recomandări definitive pentru tratamentul anticoagulant al gravidelor cu proteze valvulare mecanice, în special în primul trimestru (3, 26). Alegerea anticoagulantului în primul trimestru, la GPVM, trebuie efectuată după informarea explicită a genitorilor asupra riscurilor diferitelor regimuri anticoagulante, cu punerea în balanţă a riscului tromboembolic mare, a celui de mortalitate maternă (1 - 4%) prin trombozarea protezelor valvulare mecanice sub heparinoterapie, şi a riscului de embriopatie sub antagoniştii de vitamina K (AVK) (3).	Ib
> Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să decidă tipul de anticoagulare luând în considerare posibilele implicaţii medico-legale.	B
Argumentare	În prospectul Warfarinum-ului se recomandă a nu fi administrat în sarcină (3); Categoria X (26)/D -	IIb

	contraindicat/administrare doar când beneficiul depăşeşte riscul.	
Opţiune	Medicul cardiolog poate indica oprirea preconcepţională a administrării antagoniştilor de vitamină K (AVK), în interes fetal.	B
Argumentare	În trimestrul I de sarcină, administrarea AVK este controversată. AVK administraţi între 6 - 12 s.a. sunt asociaţi cu un risc (5% (3); 5 - 67% (26, 152, 156, 158) şi o medie de 4 - 10% (26, 152, 156 - 159) dependentă de doză, de avort, embriopatie, prematuritate. Administrarea de antagonişti de vitamină K chiar şi în primul trimestru de sarcină reprezintă soluţia terapeutică cea mai sigură pentru mamă (3). AVK menţin cel mai sigur şi mai stabil nivel de anticoagulare matern. INR-ul ţintă pentru Warfarinum este acelaşi iar doza preconcepţională rămâne aceeaşi (3). Riscurile de avort şi cel de embriopatie (hipoplazia osului nazal, patologie epifizară, anomalii ale sistemului nervos central) sunt scăzute la gravidele cu proteze valvulare mecanic, care primesc < 5 mg Warfarinum/zi. (vezi anexa 5) (3, 145).	III
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog să indice evitarea Warfarinum-ului între 6 - 12 s.a. la gravidele cu proteze valvulare mecanice.	C
Argumentare	Warfarinum (vezi anexa 5) este probabil sigur în primele 6 s.a., dar există riscul de embriopatie warfarinică, dacă este administrat între 6 - 12 s.a. (26, 151, 156, 167).	IV
Opţiune	În trimestrul I de sarcină medicul cardiolog poate indica heparină nefracţionată (HNF) s.c. sau heparine cu greutate mică moleculară (HGMM) (vezi anexa 5).	B
Argumentare	Acest regim anulează riscul embriopatiilor, doar dacă Heparina nefracţionată administrată s.c. este începută înainte de 6 s.a. (3). HGMM pot fi recomandate deoarece menţin un nivel stabil anticoagulant comparativ cu HNF, dar siguranţa şi eficacitatea lor nu au fost demonstrate, ele fiind folosite pe un număr mic de gravide cu proteze valvulare mecanice (3). Siguranţa şi eficacitatea HGMM nu au fost demonstrate nici la negravide cu proteze valvulare mecanice (3, 160). Deşi utilizarea lor este menţionată în recomandări recente (26, 151 - 153, 159), opinia autorilor ghidului ESC (European Society of Cardiology - Societatea Europeană de Cardiologie) este că heparinele cu greutate moleculară mică nu sunt recomandabile la momentul actual pacientelor însărcinate cu proteze valvulare mecanice (3).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice anticoagulante injectabile pentru gravidele cu proteze valvulare mecanice, care optează pentru oprirea Warfarinum între 6 - 12 s.a.	B
Argumentare	Aceste gravide trebuie anticoagulate în mod permanent (26, 160, 161).	III
> Opţiune	Pentru gravidele cu proteze valvulare mecanice, care optează pentru oprirea Warfarinei între 6 - 12 s.a. medicul cardiolog poate indica: - HNF doze terapeutice ajustate s.c. - HNF în p.e.v., continuu sau - doze ajustate de HGMM s.c. în doză terapeutică, administrată de 2 x/zi (26)	B
Argumentare	HGMM sunt mai avantajoase în sarcină decât HNF deoarece (26, 160, 162, 163): - produc mai rar trombocitopenie heparin indusă - produc mai rar osteoporoză heparin indusă - produc mai rar complicaţii hemoragice - au o semiviaţă plasmatică mai lungă - au un răspuns doză-dependent mai predictibil - sunt mai facil de administrat, posibil şi o singură dată pe zi - nu necesită monitorizare de laborator - nu traversează placenta - probabil sigure pentru făt	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să informeze explicit (scris şi verbal) genitorii asupra riscurilor în cazul optării pentru anti-coagulare în primul trimestru cu HNF în doze ajustate s.c.	B
Argumentare	Adiţional disconfortului administrării, riscului de alergie, trombocitopenie şi osteoporoză, administrarea de heparinum s.c. sau HGMM în primul trimestru se asociază cu o incidenţă crescută a evenimentelor tromboembolice (12 - 24%) (26, 156, 164, 165, 166), în particular tromboze fatale de proteze valvulare mecanice (3). Utilizarea heparinei în trimestrul I dublează riscurile tromboembolice şi mortalitatea gravidelor cu proteze valvulare mecanice (26, 156,	III

	164, 165, 166). Aceste studii au fost criticate datorită includerii predominante a populației feminine cu proteze de generații mai vechi și mai trombogene, dozării inadecvate a heparinemiei și sau lipsei strategiilor meticuloase de monitorizare. Din păcate, eficacitatea dozelor ajustate de heparinum administrat s.c. nu a fost pe deplin stabilită (26, 156, 164, 165, 166).	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să informeze explicit (scris și verbal) gravidele cu proteze valvulare mecanice asupra opțiunilor terapeutice existente între 13 - 36 s.a. - HNF i.v., continuu sau - HNF în doze terapeutice ajustate s.c. sau - HGMM doze ajustate s.c. în doză terapeutică, administrată de 2 x/zi sau - Warfarinum	B
Argumentare	Dacă se folosește HNF i.v., continuu, riscul fetal este mai mic deoarece HNF nu trece bariera placentară (26, 156, 164, 165, 166). Astfel, HNF este mai sigură decât Warfarinum din punctul de vedere al embriopatiilor (26, 156, 167). Dacă se utilizează HNF i.v., continuu sau chiar la folosirea dozelor ajustate de HNF s.c. există riscuri relativ mari de: - trombozare a protezelor valvulare mecanice - boala tromboembolică - infecție - trombocitopenie Heparin-indusă - osteoporoză HGMM pot fi recomandate deoarece mențin un nivel stabil anticoagulant, dar siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate (3). AVK sunt permise în trimestrul II și III de sarcină sau până la 2 - 3 săptămâni înaintea nașterii planificate (3, 26, 156, 164, 165, 166).	III
Opțiune	Pentru gravidele cu proteze valvulare mecanice aflate în trimestrul II și III de sarcină, medicul cardiolog poate indica administrarea de 75 - 100 mg/zi acidum acetilsalicilicum, ca antiagregant plachetar, adițional anticoagulării cu Warfarinum, HNF sau HGMM.	C
Argumentare	Pentru gravidele cu proteze valvulare mecanice, Dipiridamolum nu trebuie indicat de medici, ca antiagregant plachetar, în locul acidum-ului acetilsalicilicum, el fiind nociv fetal (26, 164). Categoria D - risc de hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născut).	IV
Standard	Antagoniștii de vitamină K trebuie opriți înaintea nașterii.	B
Argumentare	Din a 36-a s.a. (3) sau cu 2 - 3 săptămâni înaintea nașterii planificate, medicul cardiolog trebuie să indice sistarea administrării antivitaminelor K (AVK) (26, 156, 164, 165, 166) pentru evitarea riscului hemoragiei intracraniene la nou-născut, în timpul nașterii.	III
> Opțiune	Din a 36-a s.a. sau cu 2 - 3 săptămâni înaintea nașterii planificate, medicul cardiolog în colaborare cu medicul de specialitate OG pot opta pentru anticoagulare cu HNF.	B
Argumentare	Anti-coagularea cu HNF p.e.v. continuu (3, 26, 156, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 167) sau s.c. (3) evită riscul hemoragiei intracraniene la nou-născut, în timpul nașterii pe cale vaginală.	III
	6.6.7.2 Conduita obstetricală la gravidele cu proteze valvulare mecanice (GPVM)	
Standard	Medicii cardiolog, obstetrician, anestezist-reanimator trebuie să discute cu gravidele având proteze valvulare mecanice modalitatea monitorizării și finalizării sarcinii.	B
Argumentare	Toleranța hemodinamică a sarcinii și a nașterii este bună la femeile ce au suferit o protezare valvulară. Gravidele cu proteze valvulare mecanice necesită terapie anticoagulantă datorită statusului procoagulant gestațional (3).	IIb
> Standard	Medicul trebuie să informeze medicul neonatolog asupra conduitei la naștere pentru pacientele cu proteze valvulare mecanice (GPVM).	E
Argumentare	Pentru ca echipa de neonatologie să fie pregătită pentru a acorda suportul necesar nou-născutului.	
Standard	La gravidele având proteze valvulare mecanice medicul trebuie să efectueze profilaxia endocarditei infecțioase la debutul travaliului și în timpul nașterii.	B
Argumentare	Există un risc crescut de endocardită infecțioasă la	IIb

	această categorie de gravide (3, 135).	
Recomandare	Se recomandă medicului finalizarea sarcinii, la gravidele având proteze valvulare mecanice, prin operaţie cezariană programată la 36 s.a.	B
Argumentare	Decizia poate fi luată în colaboare cu medicul cardiolog, pentru a evita riscul hemoragiei intracraniene la nou-născut în timpul naşterii (3, 26, 152, 154). Operaţia cezariană scurtează perioada de lipsă a anticoagulării peripartum, comparativ cu naşterea pe cale vaginală (3, 26, 152, 154).	III
Recomandare	Medicul poate finaliza sarcina, la gravidele având proteze valvulare mecanice, prin naştere pe cale vaginală în situaţiile obstetricale favorabile, după 36 s.a.	B
Argumentare	Naşterea pe cale vaginală este considerată sigură la gravidele cu proteze valvulare mecanice şi clinic stabile (3, 26, 152, 154).	III
Recomandare	Dacă travaliul începe prematur, se recomandă medicului să finalizeze sarcina la gravidele cu proteze valvulare mecanice, prin operaţie cezariană.	B
Argumentare	Fătul este anticoagulat şi este fragil datorită perioadei scurte de heparinoterapie (3). Cezariana programată, evită stresul psihic matern indus de travaliul, dar comportă riscul tromboembolismului venos, iar hemodinamica se modifică sub anestezia generală cu ventilaţie asistată (3, 26, 168 - 171).	III
Recomandare	Se recomandă medicului să finalizeze sarcina la gravidele având proteze valvulare mecanice prin operaţie cezariană, atunci când starea mamei sau fătului o impune, indiferent de vârsta gestaţională a acesteia.	E
Recomandare	În cazul gravidelor având proteze valvulare mecanice, anticoagulate cu AVK, şi cu ameninţare de naştere prematură, se recomandă medicului să indice: - sistarea anticoagulării orale - debutarea heparinoterapiei - tocoliza - corticoterapia (în funcţie de VG)	E
Recomandare	În cazul gravidelor având proteze valvulare mecanice, anticoagulate cu AVK, şi cu ruptură prematură de membrane, se recomandă medicului să indice: - sistarea anticoagulării orale - debutarea heparinoterapiei - tocoliza - corticoterapia (în funcţie de VG) - antibioterapia - finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană	E
Recomandare	În cazul gravidelor având proteze valvulare mecanice, aflate în travaliu sub anticoagulare cu AVK, se recomandă medicului să indice: - sistarea anticoagulării orale - finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană - administrarea de plasmă proaspăt congelată	E
Recomandare	În cazul gravidelor având proteze valvulare mecanice, anticoagulate cu HNF sau HGMM, şi cu ameninţare de naştere prematură, se recomandă medicului să indice: - tocoliza - corticoterapia (în funcţie de VG)	E
Recomandare	În cazul gravidelor având proteze valvulare mecanice, anticoagulate cu HNF sau HGMM, şi cu ruptură prematură de membrane, se recomandă medicului să indice: - tocoliza - corticoterapia (în funcţie de VG) - antibioterapia - finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană	E
Recomandare	În cazul gravidelor având proteze valvulare mecanice, aflate în travaliu sub anticoagulate cu HNF sau HGMM, se recomandă medicului să indice: - sistarea heparinoterapiei - finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană - administrarea de plasmă proaspăt congelată	E
Standard	În cazul gravidelor având proteze valvulare mecanice, anticoagulate cu HNF, medicul trebuie să sisteze heparinoterapia cu 4 ore anterior operaţiei cezariene programate sau la debutul travaliului.	B
Argumentare	Intervalul de timp până la naştere asigură un echilibru coagulant optim, cu riscuri mici de trombogeneză (3).	III
Standard	În cazul gravidelor având proteze valvulare mecanice, anticoagulate cu HGMM în doze curative, medicul trebuie să sisteze heparinoterapia cu 24 ore anterior	E

	operaţiei cezariene programate sau la debutul travaliului (194).	
Opţiune	Medicul de specialitate OG sau ATI pot indica reluarea heparinoterapiei cu HNF: - la 6 - 12 ore după naştere (3)	B
Argumentare	Intervalul de timp asigură un echilibru coagulant optim, cu riscuri mici de trombogeneză (3).	III
Opţiune	La gravidele având proteze valvulare mecanice medicul cardiolog poate recomanda la 4 - 6 ore post-partum, în absenţa hemoragiei materne semnificative: - sistarea administrării HNF - reînceperea administrării Warfarinum-ului	C
Argumentare	Pentru a scădea intervalul de timp până la anticoagularea eficace şi stabilă (26, 168 - 171).	IV
Standard	Medicul neonatolog trebuie să încurajeze alăptarea la lăuzele cu proteze valvulare mecanice aflate sub tratament anticoagulant.	B
Argumentare	Heparinum nu trece în laptele matern; concentraţia de Warfarinum este mică în laptele matern (3).	III
	6.6.7.3 Conduita în cazul trombozării valvei mecanice la gravidele cu proteze valvulare mecanice (GPVM).	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice tratamentul fibrinolitic la pacientele cu proteze trombozate ale inimii drepte, insuficienţă cardiacă (IC) cls. III - IV NYHA şi în caz de tromb ostructiv masiv.	C
Argumentare	Pentru prevenirea tromboembolismului pulmonar (26, 172 - 188).	IV
Standard	Tratamentul fibrinolitic trebuie indicat de medicul cardiolog sau ATI la pacientele cu proteze valvulare mecanice ale inimii stângi, trombozate.	C
Argumentare	Pacientele cu proteze valvulare mecanice trombozate ale inimii stângi în IC cls. III - IV NYHA şi în caz de tromb ostructiv masiv constituie o urgenţă chirurgicală (26, 172 - 188).	IV
> Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice tratamentul fibrinolitic ca prima intenţie pentru GPVM trombozate cu: - cls. I - II NYHA şi tromb ostructiv mic - cls. III - IV NYHA şi tromb ostructiv mic, în caz de risc chirurgical sau imposibilitate a efectuării actului chirurgical - cls. I - II NYHA şi tromb ostructiv mare, în caz de risc chirurgical sau imposibilitate a efectuării actului chirurgical	B
Argumentare	Tratamentul fibrinolitic indicat ca prima intenţie la pacientele cu proteze valvulare mecanice trombozate ale inimii stângi are un risc de 12 - 15% de embolie cerebrală (26, 172 - 188).	III
Opţiune	Medicul cardiolog sau ATI pot opta pentru Heparinum i.v. ca alternativă la tratamentul fibrinolitic în cazul pacientelor cu cls. I - II NYHA şi în caz de tromb ostructiv mic.	C
Argumentare	Tromb cu dimensiuni între 5 şi 10 mm, la ecografia transesofagiană (26, 172 - 188).	IV
	6.7 Profilaxia şi tratamentul endocarditei infecţioase (bacteriene) (EI)	
	6.7.1 Profilaxia endocarditei infecţioase	
Standard	Medicul cardiolog sau de specialitate OG trebuie să cuantifice riscul de endocardită infecţioasă (bacteriană) la gravida/parturienta/lăuza cu valvulopatii.	C
Argumentare	Trebuie cunoscut faptul că riscul de a dezvolta endocardită bacteriană este în strânsă legătură cu (26, 138): - riscul bacteriemiei - leziunea cardiacă existentă (189, 190)	IV
Recomandare	Se recomandă medicului OG sau cardiolog să indice profilaxia antibiotică a endocarditei infecţioase, doar pentru pacientele cu risc crescut şi intermediar de endocardită.	C
Argumentare	Profilaxia cu antibiotice trebuie utilizată la pacientele cu proteze valvulare sau la cele cu endocardită infecţioasă în antecedente (3, 190).	IV
> Standard	În situaţiile cu risc crescut de endocardită infecţioasă (EI), medicul cardiolog sau de specialitate OG trebuie să indice administrarea cu 30 minute înainte de începerea intervenţiei: (189, 190, 191) - Ampicilinum 2 g i.m./i.v. (vezi anexa 5) +	C

	- Gentamicinum 1,5 mg/Kg (maximum 120 mg) i.v. (vezi anexa 5) apoi după 6 ore trebuie administrată: - Ampicilinum 1 g i.m./i.v.	
>> Opţiune	Medicul poate indica Amoxicillinum 1 g p.o. (vezi anexa 5) în locul Ampicilinum-ului.	C
> Standard	În situaţiile cu risc crescut de EI şi alergie la Ampicilinum/Amoxicilinum, medicul cardiolog sau de specialitate OG trebuie să indice administrarea în decurs de 1 - 2 ore preoperator: - Vancomycinum 1 g i.v. (vezi anexa 5) Cu 30 min. înainte de începerea operaţiei se adaugă: - Gentamicinum 1,5 mg/Kg i.v./i.m. (maximum 120 mg)	C
> Standard	În situaţiile cu risc intermediar de EI medicul cardiolog sau de specialitate OG trebuie să indice administrarea de: - Amoxicilinum 2 g p.o. cu 1 oră înainte de procedură sau - Ampicilinum 2 g i.m./i.v. administrată cu 30 min. înainte de operaţie	C
> Standard	În situaţiile cu risc intermediar de EI şi alergie la Ampicilinum/Amoxicilinum medicul cardiolog sau de specialitate OG trebuie să indice administrarea în decurs de 1 - 2 ore preoperator de: - Vancomycinum 1 g i.v.	C
>> Standard	Medicul trebuie să indice ca (vezi anexa 5) administrarea Vancomycinum-ului să fie finalizată cu 30 min. înainte de începerea operaţiei.	
	6.7.2 Tratamentul endocarditei infecţioase	
Standard	Medicul cardiolog sau de specialitate OG trebuie să indice la gravida/parturienta/lăuza cu endocardită infecţioasă, antibiotice care să: - salveze viaţa mamei - evite afectarea fetală - acopere spectrul germenilor Gram pozitivi	C
Argumentare	Antibioticele trebuie alese astfel încât să salveze viaţa mamei şi în acelaşi timp să se evite afectarea fetală (3).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului chirurg cardiovascular evitarea intervenţiei chirurgicale valvulare la gravida cu EI.	C
Argumentare	Intervenţia chirurgicală valvulară la gravida cu endocardită infecţioasă comportă riscul de pierdere fetală (3).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului chirurg cardiovascular să nu temporizeze intervenţia chirurgicală valvulară la gravida cu EI până după naştere dacă există: - regurgitare acută - obstrucţie de şunt - infecţie cu Stafilococ la gravidă în stare toxică, non-responsivă la tratament	C
Argumentare	Temporizarea intervenţiei chirurgicale valvulare la gravida cu endocardită infecţioasă complicată comportă un risc vital matern şi fetal (3).	IV
> Standard	În cazul în care se decide practicarea intervenţiei chirurgicale valvulare la gravida cu endocardită infecţioasă, medicul trebuie să nască fătul viabil înaintea efectuării acesteia.	C
Argumentare	Pentru minimalizarea riscului de moarte fetală in utero în timpul operaţiei pe cord (3).	IV
Standard	Medicul trebuie să indice hemocultura şi apoi administrare de antibiotice, la pacientele cu valvulopatii sau proteze valvulare, care au febră neexplicată (26).	E
	6.8 Contracepţia la pacientele cu valvulopatii	
Standard	Medicul trebuie să recomande o metodă contraceptivă la pacientele cu valvulopatii.	A
Argumentare	Funcţia cardiacă se poate deteriora în anii consecutivi sarcinii (192, 193).	Ib
	6.8.1 Contracepţia la pacientele cu valvulopatii necomplicate	
Recomandare	Se recomandă medicului să ofere una dintre următoarele metode contraceptive la pacientele cu valvulopatii necomplicate: - contraceptive orale numai cu progestative - contraceptive injectabile numai cu progestative (DMPA - medroxyprogesteronum acetas depot, NET-EN - norethisteronum enantat) - implant cu Levonorgestrelum sau etonogestrelum - DIU cu Cupru (inclusiv ca metodă contraceptivă	A

	de urgenţă) - DIU cu LNG (levonorgestrelum) - prezervative, spermicide, diafragme, cupola cervicală - abstinenţă periodică, coit întrerupt - metoda amenoreei de lactaţie - sterilizare chirurgicală masculină	
Argumentare	Aceste metode contraceptive la pacientele cu valvulopatii necomplicate nu prezintă risc tromboembolic (192, 193).	Ib
Opţiune	Medicul poate opta pentru: - contraceptive estro-progestative orale sau injectabile, plasture transdermic, inel vaginal - contracepţia hormonală de urgenţă (inclusiv contraceptivele orale combinate)	A
Argumentare	Metodă acceptabilă (sau tolerabilă) dar creşte riscul trombotic arterial (192, 193).	Ib
Opţiune	Medicul poate opta pentru sterilizare chirurgicală feminină.	A
Argumentare	Metodă acceptabilă (sau tolerabilă) dar operaţia necesită profilaxie antibiotică pentru endocardita infecţioasă (192, 193).	Ib
	6.8.2 Contracepţia la pacientele cu valvulopatii complicate	
Recomandare	Se recomandă medicului să ofere una dintre următoarele metode contraceptive la pacientele cu valvulopatii complicate (hipertensiune pulmonară, fibrilaţie atrială, antecedente de endocardită): - contraceptive orale numai cu progestative - contraceptive injectabile numai cu progestative - implant cu Levonorgestrelum sau etonogestrelum - sterilizare chirurgicală masculină	A
Argumentare	Aceste metode contraceptive la pacientele cu valvulopatii complicate nu prezintă risc tromboembolic (192, 193).	Ib
Opţiune	Medicul poate opta pentru metoda amenoreei de lactaţie.	A
Argumentare	Metodă acceptabilă (sau tolerabilă) dar afecţiunea valvulară poate împiedica alăptatul. Alăptarea poate fi eventual nerecomandată datorită afecţiunii sau medicamentelor utilizate (192, 193).	Ib
Opţiune	Medicul poate opta pentru sterilizarea chirurgicală feminină.	A
Argumentare	Metodă acceptabilă (sau tolerabilă) dar risc mare de complicaţii anestezico-chirurgicale. Procedura trebuie amânată la pacientele cu fibrilaţie atrială neconvertită sau endocardită infecţioasă subacută curentă) (192, 193).	Ib
Opţiune	Medicul poate opta pentru indicarea: - DIU cu Cupru (inclusiv ca metodă contraceptivă de urgenţă) - DIU cu LNG (levonorgestrelum)	A
Argumentare	Metodă acceptabilă (sau tolerabilă) dar inserţia necesită profilaxie antibiotică pentru prevenţia endocarditei infecţioase (192, 193).	Ib
Opţiune	Medicul poate opta pentru: - prezervative, spermicide, diafragme, cupola cervicală - abstinenţă periodică, coit întrerupt	A
Argumentare	Reprezintă metode contraceptive cu rată mare de eşec; pentru ultimele şi risc crescut de infecţie (192, 193).	Ib
Standard	Medicul trebuie să contraindice în mod absolut la pacientele cu valvulopatii complicate contracepţia estro-progestativă.	A
Argumentare	Datorită riscului tromboembolic (192, 193).	Ib

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul cardiolog şi OG trebuie să indice monitorizarea ecocardiografică şi ECG maternă, alături de monitorizarea dinamică fetală (1).	C
Argumentare	Încadrarea funcţională NYHA pre-gestaţională nu poate fi predictivă pentru impactul sarcină-valvulopatie. Stenoza mitrală (SM) sau aortică (SAo) asimptomatice sau nediagnosticate pre-gestaţional se pot complica (2). Trebuie avut în vedere că gravidele clasificate III - IV NYHA au un risc mare de complicaţii (2). Majoritatea, dar nu toate gravidele clasificate I - II NYHA, au o evoluţie bună (2). Trebuie avute în vedere cauzele majore de deces la valvulopate: - Stenoza mitrală - boala vasculară pulmonară (HTP)	IV

	- Sdr. Marfan - obstrucţiile cardiace stângi - ventricul stâng dilatat cu funcţie contractilă deficitară	
	7.1 Monitorizarea gravidelor cu boli cardiace congenitale cu risc scăzut	
Recomandare	Medicul cardiolog trebuie să recomande evaluarea trimestrială, cardiologică şi ecocardiografică a gravidelor cu BCC cu risc scăzut, operate în copilărie.	C
Argumentare	La acestea pot exista defecte reziduale postoperatorii în 2 - 50% (2).	IV
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să monitorizeze individualizat gravidele cu BCC cu risc scăzut respectând principiile (2): - evaluare completă cardiacă - ecografie de morfologie cardiacă fetală şi de dinamică biometrică fetală - monitorizare prenatală în unitatea sanitară locală - asigurarea posibilităţii de contact permanent cu centrul de obstetrică (nivel III) şi de cardiologie - monitorizarea în postpartum trebuie efectuată minim 72 ore	C
Argumentare	Gravidele cu BCC cu risc scăzut în sarcină, sunt acelea asimptomatice sau cu simptome minore, au funcţie ventriculară bună, nu au aritmii ameninţătoare de viaţă sau cu compromitere hemodinamică. Acestea nu au obstrucţie severă mitrală sau aortică, nu au hipertensiune semnificativă pulmonară sau sistemică şi nu au nevoie de terapie anticoagulantă. După evaluare cardiacă completă la luarea în evidenţă şi trimestrială, gravidele cu BCC cu risc scăzut pot fi supravegheate local, cu menţinerea legăturii cu centrul obstetrică-cardiologie de nivel 3 pentru orice problemă sau nelămurire care apare (2). Detectarea BCC fetale anterior VG 24 s.a. (2), la o gravidă cu BCC cu risc scăzut poate permite întreruperea de sarcină.	IV
	7.2 Monitorizarea gravidelor cu boli cardiace congenitale cu risc crescut	
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să monitorizeze individualizat gravidele cu BCC cu risc crescut, respectând principiile (2): - evaluare completă cardiacă - monitorizare prenatală la centrul de referinţă obstetrică (nivel III) şi de cardiologie - tromboprofilaxie	C
Argumentare	Gravidele cu BCC cu risc crescut pot dezvolta complicaţii cu prognostic nefast maternofetal. Necesită terapie anticoagulantă (2).	IV
Standard	În timpul naşterii, medicul ATI trebuie să monitorizeze parametrii hemodinamici şi gazele sanguine ale parturientei cu BCC.	C
Argumentare	Pentru a adopta conduita în caz de insuficienţă cardiacă sau hipoxemie (2).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog şi celui de specialitate OG să interneze pacientele cu BCC cu risc foarte mare, în centrul de cardiologie, în jurul VG de 20 s.a.	C
Argumentare	Pentru a putea asigura o monitorizare maternofetală, continuă, interdisciplinară (2).	IV
	7.2.1 Monitorizarea gravidelor cu hipertensiune pulmonară (HTP)	
Standard	Medicii, cardiolog şi ATI trebuie să monitorizeze riguros gravidele cu hipertensiune pulmonară.	C
Argumentare	Efectul vasodilatatoarelor pulmonare pe presiunea din artera pulmonară (AP) trebuie monitorizată pentru a le fi confirmată eficienţa. Utilizarea cateterelor AP sunt controversate (unele studii susţinând efectul lor negativ asupra prognosticului matern) (3, 4). Montarea cateterelor în AP permite o monitorizare mai adecvată şi în dinamică a presiunii din artera pulmonară, a rezistenţei vasculare pulmonare (RVP), a rezistenţei vasculare sistemice (RVS) şi a debitului cardiac (DC) decât prin ecocardiografia transtoracică (ETT) seriată practicată intra sau postpartum. Cateterele din artera pulmonară pot fi utilizate pentru administrarea vasodilatatoarelor vasculare pulmonare in situ. În plus, dacă nu se măsoară presiunea de închidere din artera pulmonară riscul procedural este redus. În realitate, numărul redus de paciente raportate nu a permis un consens privind conduita optimă.	IV
Standard	Medicii cardiolog şi ATI trebuie să monitorizeze	B

	riguros gravidele cu HTP severă.	
Argumentare	Mortalitatea maternă (30 - 50%) se explică prin creşterea rezistenţei vasculare pulmonare datorată trombozelor sau necrozei fibrinoide, cu evoluţie accelerată în peri- sau post-partum, cu riscul decesului gravidelor care anterior nu aveau, sau aveau doar un grad redus de disfuncţie cardiovasculară (2, 5, 6). HTP severă (Sdr. Eisenmenger cu sau fără defecte septale) implică cel mai mare risc matern. În Sdr. Eisenmenger şunturile dreapta-stânga cresc în sarcină prin vasodilataţia sistemică şi prin suprasarcina ventriculului drept, cu creşterea cianozei şi scăderea fluxului sanguin pulmonar.	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice monitorizarea SaO2 în caz de hipoxemie evidentă.	B
Argumentare	Hemoglobina şi hematocritul matern nu sunt indicatori de încredere ai hipoxemiei datorită hemodiluţiei gestaţionale (2, 5 - 7).	III
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog, ATI şi OG să indice monitorizarea peripartum şi postpartum (pulsoximetrie continuă) a HTP, 7 zile în UTIC, pentru pacientele cu risc înalt.	B
Argumentare	Aceasta e perioada de risc maxim când o creştere a rezistenţei vasculare pulmonare necesită o combatere promptă şi agresivă (2). Modificările hemodinamice din postpartum, rezultate dintr-o hemoragie sau diurază crescută sunt foarte prost tolerate. Decesul survine prin insuficienţa ventriculară dreaptă (IVD) ireversibilă sau aritmii. Majoritatea deceselor survin între 2 şi 9 zile postpartum (9), considerată ca fiind perioada cu cel mai mare risc vital.	III
>> Standard	Medicul de specialitate ATI şi cel de neonatologie trebuie să indice administrarea ONi cu: - monitorizarea metHb maternă, orar la doze mari de ONi - determinarea metHb fetală postpartum	C
Argumentare	v.n. metHb maternă < 5 g%. Nivelurile mari de metHb fetală impun administrare de albastru de metilen i.v. (10) (vezi anexa 5).	IV
	7.2.2 Monitorizarea gravidelor cu stenoză aortică (SAo) severă congenitală	
Standard	În SAo severă congenitală medicul cardiolog trebuie să indice monitorizarea TA şi ECG.	C
Argumentare	Monitorizarea TA şi ECG este necesară pentru depistarea semnelor ce indică apariţia sau creşterea suprasarcinii ventriculului stâng (VS). Rezistenţa fixă a tractului de ejecţie a VS nu este adaptabilă creşterii volemiei, rezultând o insuficienţă cardiacă, cu hiperpresiune consecutivă în VS şi în capilarul pulmonar şi un index cardiac scăzut cu congestie pulmonară (2).	IV
	7.2.3 Monitorizarea gravidelor cu boli cardiace cianogene	
Standard	Medicii cardiolog şi OG trebuie să monitorizeze atent gravidele cu boli cardiace cianogene.	C
Argumentare	Datorită riscurilor (2) de: - mortalitate maternă globală de cca 2% - risc de complicaţii (30%): endocardită infecţioasă, aritmii, insuficienţă cardiacă congestivă - avort spontan 50% - naştere prematură 30 - 50% - RCIU prin hipoxemie maternă	IV
Standard	Medicul trebuie să indice monitorizarea dinamică a biometriei fetale la gravidele cianotice.	B
Argumentare	Creşterea fătului încetineşte şi stagnează înaintea termenului cronologic al sarcinii cu apariţia unui RCIU prin hipoxemie maternă (2); din momentul stagnării creşterii fetale nu mai exista niciun beneficiu fetal. Rămâne riscul expunerii fetale unui mediu ostil intrauterin.	III
> Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice monitorizarea SaO2 în caz de hipoxemie evidentă la pacientele cu boli cardiace cianogene severe.	B
Argumentare	Hematocritul sau hemoglobina nu sunt indicatori de încredere ai hipoxemiei datorită hemodiluţiei gestaţionale (2).	III
	7.2.4 Monitorizarea gravidelor cu tetralogie Fallot (TF)	
Standard	La gravidele cu TF necorectată chirurgical pregestaţional, medicul cardiolog trebuie să monitorizeze SaO2.	B
Argumentare	Creşterea volemiei şi a întoarcerii venoase în atriul	III

	drept (AD) cu scăderea rezistenţei vasculare sistemice, creşte şuntul dreapta-stânga şi cianoza. Riscul complicaţiilor materno-fetale depinde de gradul cianozei (riscul creşte la SaO2 < 85%) (2, 4, 11 - 16).	
Standard	Medicul ATI trebuie să indice monitorizarea frecventă a TA şi gazelor sangvine în travaliu la gravidele cu TF, în special la cele cu TF necorectată chirurgical pregestaţional.	B
Argumentare	Riscul complicaţiilor materno-fetale depinde de gradul SaO2 (2, 4, 11 - 16).	III
	7.2.5 Monitorizarea gravidelor cu boli congenitale ale aortei	
Standard	Medicul trebuie să includă sarcinile gravidelor cu boli congenitale ale aortei, în ROC.	E
Argumentare	Medicul OG trebuie să supravegheze sarcinile gravidelor cu boli congenitale ale aortei în colaborare cu medicul cardiolog, fiind avizat asupra complicaţiilor potenţiale (vezi 6.5.1.1.) (2).	
	7.2.5.1 Monitorizarea gravidelor cu sindrom Marfan	
Standard	În cazul tratamentului chirurgical efectuat pre-gestaţional, medicul cardiolog trebuie să indice evaluarea regulată a gravidelor cu sindrom Marfan prin ecografie (cardiacă şi a întregii aorte) la intervale de 6 - 8 săptămâni şi încă 6 luni post-partum.	B
Argumentare	Pentru a depista eventualele complicaţii postoperatorii, cum ar fi anevrismul arcului aortic (2, 17 - 24).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să indice evaluarea regulată a gravidelor cu sdr. Marfan neoperate, prin ecografie cardiacă şi a întregii aorte la 6 - 8 săptămâni interval şi încă 6 luni post-partum.	B
Argumentare	Pentru a depista eventualele complicaţii (vezi 6.5.1.1.) (2, 17 - 24).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să urmărească apariţia semnelor de alarmă ale disecţiei de aortă la gravidele cu sdr. Marfan: - durerea recurentă - ischemie de organ sau membru (semne de disecţie recentă de aortă) - dilataţia progresivă peste 5 cm (RMN)	B
Argumentare	Pentru a depista eventualele complicaţii medicul cardiolog trebuie să cerceteze existenţa la gravidele cu sdr. Marfan a: - durerii recurente - ischemiei de organ sau membru (semne de disecţie recentă de aortă) - dilataţiei progresivă peste 5 cm (RMN) (2, 17 - 24)	III
Standard	Medicul neonatolog trebuie să efectueze examinarea imediată postpartum a nou-născuţilor mamelor cu sdr. Marfan.	C
Argumentare	Pentru a descoperi fenotipul Marfanoid (nou-născuţi lungi, slabi, cu degete lungi şi palat înalt) (2).	IV
Standard	Medicul neonatolog trebuie să indice examinarea oftalmologică a nou-născuţilor mamelor cu sdr. Marfan.	C
Argumentare	Pentru diagnosticarea luxaţiei de cristalin (2).	IV
Standard	Medicul neonatolog trebuie să indice efectuarea unei explorări ecocardiografice a nou-născutului unei mame cu sdr. Marfan.	E
Argumentare	Pentru diagnosticarea unei eventuale afectări cardiace fetale.	
Opţiune	Medicul neonatolog poate decide prelevarea de sânge din cordonul ombilical, sau de celule obţinute prin periajul bucal al nou-născutului unei mame cu sdr. Marfan.	C
Argumentare	Diagnosticul genetic postnatal al afectării marfanoide se poate baza pe FISH test; el permite evitarea riscului abortiv al manevrelor diagnostice practicate în sarcină (2).	IV
	7.2.5.2 Monitorizarea gravidelor cu sindrom Ehlers Danlos	
Standard	Medicul trebuie să monitorizeze atent gravida şi parturienta cu sindrom Ehlers Danlos.	B
Argumentare	Naşterile premature şi precipitate sunt frecvente datorită laxităţii ţesutului conjunctiv cervical şi a membranelor subţiri (2, 25 - 27).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să controleze HTA şi aritmiile gravidelor cu sindrom Ehlers Danlos.	B
Argumentare	În sarcină la pacientele cu sindrom Ehlers Danlos poate surveni disecţia de aortă spontană fără	III

	dilataţie (2, 25 - 27).	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să evalueze riscurile legate de starea de gestaţie ale gravidelor cu sindrom Ehlers Danlos.	B
Argumentare	În sarcină la pacientele cu sindrom Ehlers Danlos pot surveni (2, 25 - 27): - hernii - varice - echimoze - rupturi vase mari - disecţie de aortă spontană, fără dilataţie	III
Standard	Medicul neonatolog trebuie să examineze imediat post-partum nou-născutul gravidei cu sindrom Ehlers Danlos.	B
Argumentare	Pentru a descoperi (2, 25 - 27): - hiperextensibilitatea nou-născutului - o luxaţie congenitală de şold (clinic + ecografie de şold)	III
	7.3 Monitorizarea gravidelor cu regurgitări valvulare cardiace dobândite	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să monitorizeze complex hemodinamic doar cazurile severe de regurgitaţie mitrală şi de regurgitaţie aortică.	C
Argumentare	Medicul OG trebuie să fie avizat că insuficienţa cardiacă congestivă se poate dezvolta mai ales în Trimestrul III (2).	IV
	7.3.1 Monitorizarea gravidelor cu regurgitare aortică (RAo)	
Standard	Medicul ATI trebuie să monitorizeze atent volemic şi presional gravidele cu simptome sau semne de IVS (insuficienţă ventriculară stângă) în timpul travaliului şi naşterii.	C
Argumentare	Pentru a surprinde semnele decompensării cardiace sau ale EPA şi a institui un tratament prompt (4).	IV
	7.4 Monitorizarea gravidelor cu stenoze valvulare cardiace dobândite	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să monitorizeze gravidele cu stenoze valvulare cardiace dobândite având în vedere că în stenozele aortice (SAo) sau cele mitrale (SM) severe, creşterea clasei funcţionale NYHA apare cel mai des în trimestrul II.	C
Argumentare	Mărirea DC datorită creşterii gradientului transvalvular la pacientele cu SAo sau SM severă este greu tolerată în sarcină (2, 4, 28 - 33).	IV
	7.4.1 Monitorizarea gravidelor cu stenoză mitrală (SM)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să evalueze creşterea gradientului transmitral în SM în trimestrele II şi III de sarcină.	B
Argumentare	Prin scurtarea diastolei apare tahicardia ce contribuie la hiperpresiunea din atriul stâng (2, 4, 28 - 33).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să monitorizeze atent SM strânse (chiar asimptomatice pregestaţional sau în Trimestrul I) prin ecografie Doppler în luna III, V, apoi lunar (gradient transmitral, presiunea în AP).	B
Argumentare	Ecografia Doppler evaluează gradientul transmitral şi presiunea în artera pulmonară (2, 4, 31 - 33).	III
Standard	Medicul cardiolog trebuie să monitorizeze criteriile de modulare a dozelor de beta blocante selective: - presiunea în artera pulmonară - gradientul transmitral mediu - toleranţa funcţională - vârsta sarcinii	B
Argumentare	În trimestrul III pot fi necesare doze crescute de beta blocante selective (2, 4, 31 - 33).	III
Standard	Medicul trebuie să indice monitorizarea perioperatorie fetală în cazul practicării valvulotomiei mitrale percutane cu balon (VMPB).	B
Argumentare	Monitorizarea perioperatorie fetală creşte siguranţa procedurii VMPB (2, 4, 28 - 30, 34, 35).	III
	7.4.2 Monitorizarea gravidelor cu stenoză aortică (SAo)	
Standard	Medicul cardiolog trebuie să monitorizeze atent SAo (chiar asimptomatice pregestaţional sau în Trimestrul I prin ecografie Doppler în luna III, V, apoi lunar.	C
Argumentare	Riscurile SAo severă (aria valvulară aortică <= 1 cm^2 sau gradient transvalvular >= 64 mm Hg) sunt (4): - insuficienţă cardiacă - edem pulmonar	IV

	- aritmii - RCIU	
Standard	Medicii ATI şi OG trebuie să asigure evitarea: - compresiei VCI în trimestrul III - anestezicelor vasodilatatoare - hemoragiilor peripartum	C
Argumentare	Acestea produc scăderea exagerată a DC cu hipotensiune (2).	IV
Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog sau ATI să monitorizeze digoxinemia (2).	E
> Standard	Medicul ATI trebuie să monitorizeze invaziv gravidele cu stenoză aortică uşoară-moderată în timpul operaţiei cezariene practicată sub analgezie/anestezie regională.	B
Argumentare	Încărcarea volemică adecvată este importantă (4, 36 - 38).	III
	7.5 Monitorizarea gravidelor cu proteze valvulare mecanice (GPVM)	
Standard	Medicul cardiolog şi cel de specialitate OG trebuie să monitorizeze hematologic, GPVM, funcţie de anticoagulantul utilizat.	B
Argumentare	Sarcina reprezintă un status pro-coagulant, cu risc de deces matern de 1 - 4% (2) datorat trombozelor de proteză mecanică (survenite mai ales sub heparinoterapie).	III
Recomandare	Se recomandă ca medicul hematolog să conducă tratamentul anticoagulant la GVPM, ştiind că: - la GPVM care primesc Warfarinum, INR trebuie să fie de 3 (2.5 - 3.5) (4) - la GPVM care primesc doze ajustate de HNF, aPTT trebuie să fie > 2x control (4) - la GPVM care primesc doze ajustate de HGMM s.c., trebuie monitorizată menţinerea unui nivel anti-Xa 0.7 - 1.2 unităţi/ml la 4 - 6 ore după administrare (4)	C
Argumentare	Utilizarea HGMM în sarcină rămâne controversată. Nu există date privind recomandările de utilizare a HGMM la GVPM (39). FDA a specificat în 2004 că utilizarea HGMM pentru tromboprofilaxie la GVPM nu a fost încă studiată adecvat (4). Utilizarea derivaţilor cumarinici în sarcină pentru menţinerea INR-ului ţintă conferă protecţia maternă maximă (5.7% risc de deces sau de tromboembolism). Utilizarea heparinei în trimestrul I conferă un grad mai mic de protecţie. Din păcate aceste medicamente sunt asociate cu un risc mare de pierdere fetală (de până la 30%) (40, 41).	IV

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul valvulopatiilor în sarcină, să îşi redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Medicul trebuie să: - efectueze consultaţiile prenatale în mod corect - îndrume oportun gravidele cu valvulopatii la centrele cardiologice de referinţă - indice naşterea la momentul optim cu suport medical multidisciplinar	E
Argumentare	Pentru diminuarea consecinţelor valvulopatiilor ne- sau parţial controlate în sarcină.	
Standard	Medicul trebuie să colaboreze cu medicii cardiologi, chirurgi cardiologi, anestezişti, neonatologi, geneticieni, infecţionişti, hematologi, de explorări funcţionale, radiologi (după caz) şi medicii de familie.	B
Argumentare	Aceştia trebuie avizaţi, pentru a decide conduita optimă şi prioritătile necesare pentru diminuarea riscului matern şi fetal (2).	III
Standard	Conduita la gravidele cu valvulopatii cunoscute pre-gestaţional trebuie să fie stabilită de echipe multidisciplinare în cadrul centrelor de referinţă (maternităţi de nivel III-/Institute de boli cardiovasculare).	E
> Standard	Centrele de referinţă trebuie să furnizeze medici consultanţi cu experienţă (din specialităţile OG şi cardiologie, ATI, neonatologie, genetică, hematologie, chirurgie cardiovasculară, explorări funcţionale, infecţionişti, hematologi, cu cunoştinţe medicale obstetricale (1).	E
>> Standard	Echipa multidisciplinară trebuie să se întâlnească cu pacientele valvulopate, cât mai precoce în sarcină,	B

	pentru elaborarea (scrisă) a unui plan de conduită.	
Argumentare	Aceştia trebuie avizaţi, pentru a decide conduita optimă şi prioritătile necesare pentru diminuarea riscului matern şi fetal (2).	III
>>> Recomandare	Se recomandă medicului cardiolog şi de specialitate OG ca gravidele cu valvulopatii cunoscute cu risc scăzut să fie monitorizate prenatal în spitalele locale, cu informarea centrelor de referinţă.	E
>>> Standard	Medicul trebuie să indice pentru gravidele cu valvulopatii cu risc neprecizat, o consultaţie la un centru de referinţă cardiologic.	E
>>> Standard	Medicul trebuie să indice pentru gravidele cu valvulopatii cu risc crescut internarea şi consultul interdisciplinar în centre de referinţă.	E
Argumentare	Pentru stabilirea conduitei optime.	
>> Standard	Echipa multidisciplinară trebuie să decidă din timp modalitatea naşterii pentru gravidele cu valvulopatii ce necesită îngrijiri speciale, monitorizare invazivă şi terapie intensivă.	E
>> Standard	Echipa multidisciplinară trebuie să decidă în mod individualizat locul naşterii pentru gravidele cu valvulopatii cardiace.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. European Society of Cardiology. Ghid de evaluare şi tratament al bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate; European Heart Journal (2003), 24:761-781, tradus în Revista română de cardiologie, Vol XX, nr. 1, 2005

Scopul ghidului

1. European Society of Cardiology. Ghid de evaluare şi tratament al bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate; European Heart Journal (2003), 24:761-781, tradus în Revista română de cardiologie, Vol XX, nr. 1, 2005

Evaluare şi diagnostic

1. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. Br Heart J 1992; 68 (6):540-3
2. European Society of Cardiology. Ghid de evaluare şi tratament al bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate; European Heart Journal (2003), 24:761-781, tradus în Revista română de cardiologie, Vol XX, nr. 1, 2005
3. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease)
Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (endorsements pending)
4. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part I: native valves. J Am Coll Cardiol 2005; 46:223-30.
5. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part II: prosthetic valves. J Am Coll Cardiol 2005; 46:403-10.
6. Chow WH, Chow TC, Wat MS, Cheung KL. Percutaneous balloon mitral valvotomy in pregnancy using the Inoue balloocatheter. Cardiology 1992; 81:182-5.
7. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. Connective tissue and its heritable disorders. New York: Wiley; 1993, p. 351 - 457
8. Lipscomb KJ, Clayton Smith J, Clarke B, Donnai P, Harris R. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:201-6
9. Zeebregts CJ, Schepens MA, Hameeteman TM, Morshuis WJ, de la Riviere AB. Acute aortic dissection complicating pregnancy. Ann Thorac
10. Furthmayr H, Francke U. Ascending aortic aneurysm with or without features of Marfan syndrome and other fibrillinopathies: new insights. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1997; 9:191-205.
11. Erbel R, Alfonso F, Boileau C et al. Task force report: diagnosis and management of aortic dissection. Eur Heart J 2001; 22:1642-81.
12. De Paepe A, Devereux R, Dietz H et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62:417-26.
13. Child AH. Marfan syndrome - current medical and genetic knowledge: how to treat and when. J Card Surg 1997; 12 (Suppl):131-6.
14. Child AH. Pregnancy management in Marfan syndrome and other connective tissue disorders. In: Oakley C, editor. Management of pregnancy in women with cardiac disease. London: BMA publications; 1997, p. 153-62.
15. Pyeritz R. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. Am J Med 1981; 71:784-90.
16. Rossiter J, Repke JT, Morales AJ et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in women with Marfan syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995; 183:1599-606.
17. Lipscomb KJ, Smith JC, Clarke B et al. Outcome of pregnancy in women with Marfan syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:201-6.
18. Antibacterial prophylaxis for dental, GI, and GU procedures. Med Lett Drugs Ther 2005; 47:59.
19. Hustead ST, Quick A, Gibbs HR, Werner CA, Maulik D. 'Pseudo-critical' aortic stenosis during pregnancy: role for Doppler assessment of aortic valve area. Am Heart J 1989; 117:1383-5

20. Castello R, Fagan L Jr., Lenzen P, Pearson AC, Labovitz AJ.Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiographyfor assessment of left-sided valvular regurgitation. Am J Cardiol 1991; 68:1677-80.
21. Cigarroa JE, Isselbacher EM, DeSanctis RW, Eagle KA. Diagnostic imaging in the evaluation of suspected aortic dissection: old standards and new directions. N Engl J Med 1993; 328:35-43.
22. Nienaber CA, von KY, Nicolas V, et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. N Engl J Med 1993; 328:1-9.
23. Smith MD, Cassidy JM, Souther S, et al. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of traumatic rupture of the aorta. N Engl J Med 1995; 332:356-62.
24. Mugge A, Daniel WG, Frank G, Lichtlen PR. Echocardiography in infective endocarditis: reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. J Am Coll Cardiol 1989; 14:631-8.
25. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005; 111:e394-434.
26. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. Chest 1994; 105:377-82.
27. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy andthe new demographics of mitral stenosis. JAMA 1993; 270:1731-6.
28. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J 1988; 60:299-308.
29. Iung B, Cormier B, Ducimetiere P, et al. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. J Am Coll Cardiol 1996; 27:407-14.
30. Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. Am Heart J 1999; 137:298-306.
31. Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. Circulation 1988; 78:840-7.
32. Sahn DJ, Maciel BC. Physiological valvular regurgitation: Doppler echocardiography and the potential for iatrogenic heart disease. Circulation 1988; 78:1075-7.
33. Choong CY, Abascal VM, Weyman J, et al. Prevalence of valvular regurgitation by Doppler echocardiography in patients with structurally normal hearts by two-dimensional echocardiography. Am Heart J 1989; 117:636-42.
34. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, et al. Age-related prevalence of valvular regurgitation in normal subjects: a comprehensive color flow examination of 118 volunteers. J Am Soc Echocardiogr 1990; 3:54-63.
35. Fink JC, Schmid CH, Selker HP. A decision aid for referring patients with systolic murmurs for echocardiography. J Gen InternMed 1994; 9:479-84.
36. Rosen SE, Borer JS, Hochreiter C, et al. Natural history of the asymptomatic/minimally symptomatic patient with severe mitralregurgitation secondary to mitral valve prolapse and normal right and left ventricular performance. Am J Cardiol 1994; 74:374-80.
37. Hugenholtz PG, Ryan TJ, Stein SW, Belmann WH. The spectrum of pure mitral stenosis: hemodynamic studies in relation to clinical disability. Am J Cardiol 1962; 10:773-84.
38. Kasalicky J, Hurych J, Widimsky J, Dejdar R, Metys R, Stanek V. Left heart haemodynamics at rest and during exercise in patients with mitral stenosis. Br Heart J 1968; 30:188-95.
39. Gorlin R. The mechanism of the signs and symptoms of mitral valve disease. Br Heart J 1954; 16:375-80.
40. Wood P. An appreciation of mitral stenosis, II: investigations and results. Br Med J 1954; 4871:1113-24.
41. Ricci DR. Afterload mismatch and preload reserve in chronic aortic regurgitation. Circulation 1982; 66:826-34.
42. Bonow RO, Rosing DR, McIntosh CL, et al. The natural history of asymptomatic patients with aortic regurgitation and normal left ventricular function. Circulation 1983; 68:509-17.
43. Ishii K, Hirota Y, Suwa M, Kita Y, Onaka H, Kawamura K. Natural history and left ventricular response in chronic aortic regurgitation. Am J Cardiol 1996; 78:357-61. 275. Borer JS, Hochreiter C, Herrold
44. Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation-part III. Clin Cardiol 1995; 18:225-30.
45. Naylor CD. Systolic propulsion of the eyeballs in tricuspid regurgitation. Lancet 1995; 346:1706.
46. Hollins GW, Engeset J. Pulsatile varicose veins associated with tricuspid regurgitation. Br J Surg 1989; 76:207.
47. Amidi M, Irwin JM, Salerni R, et al. Venous systolic thrill and murmur in the neck: a consequence of severe tricuspid insufficiency. J Am Coll Cardiol 1986; 7:942-5.
48. Rivera JM, Vandervoort PM, Vazquez de Prada JA, et al. Which physical factors determine tricuspid regurgitation jet area in the clinical setting? Am J Cardiol 1993; 72:1305-9
49. Attie F, Rosas M, Rijlaarsdam M, et al. The adult patient with Ebstein anomaly: outcome in 72 unoperated patients. Medicine (Baltimore) 2000; 79:27-36.
50. Celermajer DS, Cullen S, Sullivan ID, Spiegelhalter DJ, Wyse RK, Deanfield JE. Outcome in neonates with Ebstein's anomaly. J Am Coll Cardiol 1992; 19:1041-6.
51. Celermajer DS, Bull C, Till JA, et al. Ebstein's anomaly: presentation and outcome from fetus to adult. J Am Coll Cardiol 1994; 23:170-6.

52. O'Fallon WM, Weidman WH. Long-term follow-up of congenital aortic stenosis, pulmonary stenosis, and ventricular septal defect: report from the Second Joint Study on the Natural History of Congenital Heart Defects (NHS-2). Circulation 1993; 87 Suppl I:I1-126.
53. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352:719-25
54. Ward C, Hancock BW. Extreme pulmonary hypertension caused by mitral valve disease: natural history and results of surgery. Br Heart J 1975; 37:74-8.
55. Deal K. Woolley coarctation of the aorta and pregnancy. Ann Intern Med 1973; 78:706-10.
56. Shapira Y, Herz I, Vaturi M, et al. Thrombolysis is an effective and safe therapy in stuck bileaflet mitral valves in the absence of high-risk thrombi. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1874-80.
57. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1881-9
58. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. J Am Coll Cardiol 2004; 43:77-84.
59. Dzavik V, Cohen G, Chan KL. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of prosthetic valve thrombosis. J Am Coll Cardiol 1991; 18:1829-33.
60. Gueret P, Vignon P, Fournier P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. Circulation 1995; 91:103-10.
61. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C, Toutouzas PK, Quinones MA, Zoghbi WA. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. J Am Coll Cardiol 1998; 32:1410-7.
62. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:1599-606.
63. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. Ann Intern Med 1995; 123:117-22.
64. ACOG practice bulletin number 47, October 2003: Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. Obstet Gynecol 2003; 102:875.
65. Giorlandino, C, Bilancioni, E, D'Alessio, P, Muzii, L. Risk of iatrogenic fetal infection at prenatal diagnosis. Lancet 1994; 343:922.
66. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Prenat Diagn. 2007 Oct; 27 (10):956-9.

Conduită

1. Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G, Steer PJ. Cardiac disease in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14:137-43
2. Weiss BM, Hess OM. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives. Eur Heart J 2000; 21: 104-15
3. European Society of Cardiology. Ghid de evaluare şi tratament al bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate; European Heart Journal (2003), 24:761-781, tradus în Revista română de cardiologie, Vol XX, nr. 1, 2005
4. Rout CC. Anaesthesia and analgesia for the critically ill parturient. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15:507-22
5. Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Circulation 1994; 89:2673-6. Retrospective analysis of 96 pregnancies in women with cyanotic congenital heart disease
6. Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C et al. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. Ann Thorac Surg 2000; 61:259-68.
7. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 - 1996. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1650-7
8. Mangano DT. Anaesthesia for the pregnant cardiac patient. In: Shnider SM, Levinsin G, eds. Anaesthesia for Obstetrics, 3rd edn. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983; 502-8
9. Decoene C, Bourzoufi K, Moreau D, Narducci F, Crepin F, Krivosic-Horber R. Use of inhaled nitric oxide for emergency Cesarean section in a woman with unexpected primary pulmonary hypertension. Can J Anaesth 2001; 48:584-7
10. Lam GK, Stafford RE, Thorp J, Moise KJ Jr, Cairns BA. Inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2001; 98:895-8
11. Monnery L, Nanson J, Charlton G. Primary pulmonary hypertension in pregnancy: a role for novel vasodilators. Br J Anaesth 2001; 87:295-8
12. O'Hare R, McLoughlin C, Milligan K, McNamee D, Sidhu H. Anaesthesia for Caesarean section in the presence of severe primary pulmonary hypertension. Br J Anaesth 1998; 81:790-2
13. Stewart R, Tuazon D, Olson G, Duarte AG. Pregnancy and primary pulmonary hypertension: successful outcome with epoprostenol therapy. Chest 2001; 119:973-5
14. Robinson DE, Leicht CH. Epidural analgesia with low dose bupivacaine and fentanyl for labour and delivery in a parturient with severe pulmonary hypertension. Anesthesiology 1988; 68:285-8
15. Smedstad KG, Cramb R, Morison DH. Pulmonary hypertension and pregnancy. A series of eight cases. Can J Anaesth 1994; 41:502-12
16. Cole PJ, Cross MH, Dresner M. Incremental spinal anaesthesia for elective Caesarean section in a patient with Eisenmenger's syndrome. Br J Anaesth 2001; 86:723-6
17. Olofsson CH, Bremme K, Forssell G, Ohqvist G. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. Acta Anaesth Scand 2001; 45:258-60
18. Weiss B, Atanassoff P. Cyanotic congenital heart disease and pregnancy: natural selection, pulmonary hypertension, and anesthesia. J Clin Anesth 1993: 5:332-9

19. Anon. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 though 1996. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1650-7
20. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Why mothers die 1997 - 1999, the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: Royal College of Obstetricians Gynaecologist, 2001. An analysis of all UK maternal deaths published every three years. Each cardiac death, and the adequacy of management, is examined in detail
21. Yentis SM, Steer PJ, Plaat F. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:921-2.S
22. Martin JT, Tautz TJ, Antognini JF. Safety of regional anesthesia in Eisenmenger's syndrome. Reg Anesth Pain Med 2002; 27:509-13
23. Goodwin TM, Gherman RB, Hameed A, Elkayam U. Favourable response of Eisenmenger syndrome to inhaled nitric oxide during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:64-7
24. Lust KM, Boots RJ, Dooris M, Wilson J. Management of labor in Eisenmenger syndrome with inhaled nitric oxide. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:419-23
25. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol 1998; 32:1486-1588
26. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (endorsements pending)
27. Nadas AS, Ellison RC, Weidman WH. Report from the Joint Study on the Natural History of Congenital Heart Defects. Circulation 1977; 56 Suppl I:I1-87.
28. Koretzky ED, Moller JH, Korns ME, Schwartz CJ, Edwards JE. Congenital pulmonary stenosis resulting from dysplasia of valve. Circulation 1969; 40:43-53.
29. O'Fallon WM, Weidman WH. Long-term follow-up of congenital aortic stenosis, pulmonary stenosis, and ventricular septal defect: report from the Second Joint Study on the Natural History of Congenital Heart Defects (NHS-2). Circulation 1993; 87 Suppl I:I1-126.
30. Driscoll D, Allen HD, Atkins DL, et al. Guidelines for evaluation and management of common congenital cardiac problems in infants, children, and adolescents: a statement for healthcare professionals from the Committee on Congenital Cardiac Defects of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 1994; 90:2180-8.
31. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. N Engl J Med 1993; 329:593-9.
32. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. Circulation 1995; 91:1775-81.
33. Therrien J, Siu SC, Harris L, et al. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. Circulation 2001; 103:2489-94.
34. Hazekamp MG, Kurvers MM, Schoof PH, et al. Pulmonary valve insertion late after repair of Fallot's tetralogy. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19:667-70.
35. Vliegen HW, van Straten A, de Roos A, et al. Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot. Circulation 2002; 106:1703-7.
36. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? J Am Coll Cardiol 2000; 36:1670-5.
37. Deal K. Woolley coarctation of the aorta and pregnancy. Ann Intern Med 1973; 78:706-10.
38. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. Circulation 1997; 96:2789-2794
39. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenterstudy of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation 2001; 104:515-521
40. Connolly H, Grogan M, Warnes CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of the great arteries. J Am Coll Cardiol 1999; 33:1692-5. Retrospective analysis of 60 pregnancies in women with congenitally corrected transposition of the great arteries
41. Therrien J, Barnes I, Somerville J. Outcome of pregnancy in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. Am J Cardiol 1999; 84:820-4
42. Clarkson PM, Wilson NJ, Neutze JM, et al. Outcome of pregnancy after the Mustard operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. J Am Coll Cardiol 1994; 24:190-3
43. Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP et al. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. Heart 1999; 81:276-7.
44. Connnolly HM, Grogan M, Warnes CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of the great arteries. J Am Coll Cardiol 1999; 84:820-4.
45. Canobbio MM, Mair DD, van der Velde M, et al. Pregnancy outcomes after the Fontan repair. J Am Coll Cardiol 1996; 28:763-7. Retrospective analysis of 33 pregnancies in women post-Fontan procedure
46. Pregnancy in heart disease S A Thorne Heart 2004; 90:450-456, 2004 by BMJ Publishing Group & British Cardiac Society
47. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:131-9

48. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal Corticosteroids to Prevent Respiratory Distress Syndrome. Green-top Guideline No.7. London: RCOG; 2004
49. Antenatal use of corticosteroids in women at risk for preterm delivery Men-Jean Lee, MD Debra Guinn, MD UpToDate;
50. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1170-5.
51. Whittemore R, Hobbins J, Engle M. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. Am J Cardiol 1982; 50:641-51.
52. Oakley C. Acyanotic congenital heart disease. Heart disease in pregnancy. London: BMJ Publishing Group; 1997, p. 63 - 82.
53. Pinosky ML, Hopkins RA, Pinckert TL et al. Anaesthesia for simultaneous cesarean section and acute aortic dissection repair in a patient with Marfan syndrome. J Cardiothorac Vasc Anesth 1994; 8:451-4.
54. Lipscomb KJ, Clayton Smith J, Clarke B, Donnai P, Harris R. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:201-6
55. Furthmayr H, Francke U. Ascending aortic aneurysm with or without features of Marfan syndrome and other fibrillinopathies: new insights. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1997; 9:191-205.
56. De Paepe A, Devereux R, Dietz H et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genet 1996; 62:417-26.
57. Child AH. Marfan syndrome - current medical and genetic knowledge: how to treat and when. J Card Surg 1997; 12(Suppl):131-6.
58. Child AH. Pregnancy management in Marfan syndrome and other connective tissue disorders. In: Oakley C, editor. Management of pregnancy in women with cardiac disease. London: BMA publications; 1997, p. 153-62.
59. Pyeritz R. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. Am J Med 1981; 71:784-90.
60. Rossiter J, Repke JT, Morales AJ et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in women with Marfan syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995; 183:1599-606.
61. Child A. Management of pregnancy in Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome and the other heritable connective tissue diseases. In: Oakley C, ed. Heart Disease in Pregnancy. London: BMJ Publishing, 1997; 153-63
62. Gott VL, Pyeritz RE, Magovern GJ Jr. et al. Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome: results of composite-graft repair in 50 patients. N Engl J Med 1986; 314:1070-4.
63. Yacoub MH, Gehle P, Chandrasekaran V et al. Late results of a valve-preserving operation in patients with aneurysms of the ascending aorta and root. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115 (5):1080-90
64. Pyeritz R, Fishman EK, Bernhardt BA et al. Dural ectasia is a common feature of Marfan syndrome. Am J Hum Genet 1988; 43 (5):726-32. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD. Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. Mayo Clin Proc 1984; 59:835-41.
65. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of longterm beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med 1994; 330:1335-41.
66. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. Ann Intern Med 1995; 123:117-22
67. Lucas RV Jr., Edwards JE. The floppy mitral valve. Curr Probl Cardiol 1982; 7:1-48.
68. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. Connective tissue and its heritable disorders. New York: Wiley; 1993, p. 351 - 457
69. Leier CV, Call TD, Fulkerson PK, Wooley CF. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. Ann Intern Med 1980; 92:171-8.
70. Zeebregts CJ, Schepens MA, Hameeteman TM, Morshuis WJ, de la Riviere AB. Acute aortic dissection complicating pregnancy. Ann Thorac
71. Mayet J, Thorpe-Beeson G, Pepper J, Somerville J. Aortic dissection and triplets: treble the trouble. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:601-4
72. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. Ann Thorac Surg 2003; 76:309-14.
73. Wahlers T, Laas J, Alken A, Borst HG. Repair of acute type A aortic dissection after cesarean section in the thirty-ninth week of pregnancy. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:314-5.
74. Jayaram A, Carp HM, Davis L, Jacobson SL. Pregnancy complicated by aortic dissection: caesarean delivery during extradural anaesthesia. Br J Anaesth 1995; 75:358-60.
75. Jamieson WR, Miller DC, Akins CW, et al. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration. Ann Thorac Surg 1995; 60:S282-6.
76. Dore A, Somerville J. Pregnancy in patients with pulmonary autograft valve replacement. Eur Heart J 1997; 18:1659-62.
77. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, Seifert B, Turina M. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984 - 1996. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1643-53
78. Hagay ZJ, Weissman A, Geva D et al. Labor and delivery complicated by acute mitral regurgitation due to ruptured chordae tendineae. Am J Perinatol 1995; 12:111-2.
79. Sheikh F, Rangwala S, DeSimone C, Smith HS, O'Leary AM. Management of the parturient with severe aortic incompetence. J Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9:575-7.
80. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy andthe new demographics of mitral stenosis. JAMA 1993; 270:1731-6.
81. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J 1988; 60:299-308.

82. Iung B, Cormier B, Ducimetiere P, et al. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. J Am Coll Cardiol 1996; 27:407-14.
83. Desai DK, Adanlawo M, Naidoo DP, Moodley J, Kleinscmidt I. Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. Br J Obstet Gynecol 2000; 107:953-8
84. Clarke SL, Phelan JP, Greenspoon J. Labour and delivery in the presence of mitral stenosis: central haemodynamic observations. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:984-8
85. Hemmings GT, Whalley DG, O'Connor PJ, Benjamin A, Dunn C. Invasive monitoring and anaesthetic management of a parturient with mitral stenosis. Can J Anaesth 1987; 34:182-5
86. Ziskind Z, Etchin A, Frenkel Y, et al. Epidural anaesthesia with the Trendelenburg position is optimal for caesarean section with or without cardiac surgical procedure in patients with severe mitral stenosis: a hemodynamic study. J Cardiothoracic Anaesth 1990; 4:354-9
87. Bryg RJ, Gordon PR, Kudesia VS et al. Effect of pregnancy on pressure gradient in mitral stenosis. Am J Cardiol 1989; 63:384-6.
88. Avila WS, Grinberg M, Decourt LV et al. Clinical course of women with mitral valve stenosis during pregnancy and puerperium. Arq Bras Cardiol 1992; 58:359-64.
89. Al Kasab SM, Sabag T, Al Zaibag M et al. Beta-adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:37-40.
90. Clark SL, Phelan JP, Greenspoon J et al. Labor and delivery in the presence of mitral stenosis: central hemodynamic observations. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:984-8.
91. Jakobi P, Adler Z, Zimmer EZ et al. Effect of uterine contractions on left atrial pressure in a pregnant woman with mitral stenosis. Br Med J 1989; 298:27.
92. Ducey JP, Ellsworth SM. The hemodynamic effects of severe mitral stenosis and pulmonary hypertension during labor and delivery. Intensive Care Med 1989; 15:192-5.
93. Zitnik RS, Brandenburg RO, Sheldon R et al. Pregnancy and open-heart surgery. Circulation 1969; 39 (Suppl 1):257-62.
94. Bernal JM, Miralles PJ. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1986; 41:1-6.
95. Sullivan HJ. Valvular heart surgery during pregnancy. Surg Clin North Am 1995; 75:59-75.
96. Rossouw GJ, Knott-Craig CJ, Barnard PM et al. Intracardiac operation in seven pregnant women. Ann Thorac Surg 1993; 55:1172-4.
97. Levy DL, Warriner RA, Burgess GE. Fetal response to cardiopulmonary bypass. Obstet Gynecol 1980; 56:112-5.
98. Lamb MP, Ross K, Johnstone AM et al. Fetal heart monitoring during open heart surgery. Two case reports. Br J Obstet Gynecol 1981; 88:669-74.
99. El Maraghy M, Abou Senna I, El-Tehewy F et al. Mitral valvotomy in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:708-10.
100. Vosloo S, Reichart B. The feasability of closed mitral valvotomy in pregnancy. J Thorac Cardiovasc Surg 1987; 93:675-9.
101. Pavankumar P, Venugopal P, Kaul U et al. Closed mitral valvotomy during pregnancy. A 20-year experience. Scand J Thor Cardiovasc Surg 1988; 22:11-5.
102. Esteves CA, Ramos AIO, Braga SLN et al. Effectiveness of percutaneous balloon mitral valvotomy during pregnancy. Am J Cardiol 1991; 68:930-4.
103. Patel JJ, Mitha AS, Hassen F et al. Percutaneous balloon mitral valvotomy in pregnant patients with tight pliable mitral stenosis. Am Heart J 1993; 125:1106-9.
104. Iung B, Cormier B, Elias J et al. Usefulness of percutaneous balloon commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. Am J Cardiol 1994; 73:398-400. Management of cardiovascular diseases 779
105. Kalra GS, Arora R, Khan JA et al. Percutaneous mitral commissurotomy for severe mitral stenosis during pregnancy. Cathet Cardiovasc Diagn 1994; 33:28-30.
106. Gupta A, Lokhandwala Y, Satoskar P et al. Balloon mitral valvotomy in pregnancy: maternal and fetal outcomes. J Am Coll Surg 1998; 187:409-15.
107. Ben Farhat M, Gamra H, Betbout F et al. Percutaneous balloon mitral commissurotomy during pregnancy. Heart 1997; 77:564-7.
108. De Souza JAM, Martinez EE, Ambrose JA et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy during pregnancy. J Am Coll Cardiol 2001; 37:900-3.
109. Patel JJ, Munclinger MJ, Mitha AS et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve in critically ill young patients with intractable heart failure. Br Heart J 1995; 73:555-8.
110. Kee WD, Shen J, Chiu AT et al. Combined spinal-epidural analgesia in the management of labouring parturients with mitral stenosis. Anaesth Intensive Care 1999; 27:523-6.
111. Palacios IF, Block PC, Wilkins GT, Rediker DE, Daggett WM. Percutaneous mitral balloon valvotomy during pregnancy in a patient with severe mitral stenosis. Cathet Cardiovasc Diagn 1988; 15:109-11.
112. Safian RD, Berman AD, Sachs B, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in a pregnant woman with mitral stenosis. Cathet Cardiovasc Diagn 1988; 15:103-8.
113. Banning AP, Pearson JF, Hall RJ. Role of balloon dilatation of the aortic valve in pregnant patients with severe aortic stenosis. Br Heart J 1993; 70:544-5.
114. Lao TT, Adelman AG, Sermer M, Colman JM. Balloon valvuloplasty for congenital aortic stenosis in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100:1141-2.

115. Pavankumar P, Venugopal P, Kaul U, et al. Closed mitral valvotomy during pregnancy: a 20-year experience. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 22:11-5.
116. Iung B, Cormier B, Elias J, et al. Usefulness of percutaneous balloon commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. Am J Cardiol 1994; 73:398-400.
117. Patel JJ, Mitha AS, Hassen F, et al. Percutaneous balloon mitral valvotomy in pregnant patients with tight pliable mitral stenosis. Am Heart J 1993; 125:1106-9.
118. Ruzyllo W, Dabrowski M, Woroszylska M, Rydlewska-Sadowska W. Percutaneous mitral commissurotomy with the Inoue balloon for severe mitral stenosis during pregnancy. J Heart Valve Dis 1992; 1:209-12.
119. Ribeiro PA, Fawzy ME, Awad M, Dunn B, Duran CG. Balloon valvotomy for pregnant patients with severe pliable mitral stenosis using the Inoue technique with total abdominal and pelvic shielding. Am Heart J 1992; 124:1558-62.
120. Chow WH, Chow TC, Wat MS, Cheung KL. Percutaneous balloon mitral valvotomy in pregnancy using the Inoue balloon catheter. Cardiology 1992; 81:182-5.
121. Ben Farhat M, Maatouk F, Betbout F, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in eight pregnant women with severe mitral stenosis. Eur Heart J 1992; 13:1658-64.
122. Esteves CA, Ramos AI, Braga SL, Harrison JK, Sousa JE. Effectiveness of percutaneous balloon mitral valvotomy during pregnancy. Am J Cardiol 1991; 68:930-4.
123. Kultursay H, Turkoglu C, Akin M, Payzin S, Soydas C, Akilli A. Mitral balloon valvuloplasty with transesophageal echocardiography without using fluoroscopy. Cathet Cardiovasc Diagn 1992; 27:317-21
124. Rahimtoola SH, Durairaj A, Mehra A, Nuno I. Current evaluation and management of patients with mitral stenosis. Circulation 2002; 106:1183-8.
125. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24:761-81.
126. Goldstein I, Jakobi P, Gutterman E, Milo S. Umbilical artery flow velocity during maternal cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1995; 60:1116-8.
127. Zyl WP. Intracardiac operation in seven pregnant women. Ann Thorac Surg 1993; 55:1172-4.
128. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. Obstet Gynecol 1999; 94:311-6
129. O'Keefe JH Jr., Shub C, Rettke SR. Risk of noncardiac surgical procedures in patients with aortic stenosis. Mayo Clin Proc 1989; 64:400-5.
130. Torsher LC, Shub C, Rettke SR, Brown DL. Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. Am J Cardiol 1998; 81:448-52.
131. Raymer K, Yang H. Patients with aortic stenosis: cardiac complications in non-cardiac surgery. Can J Anaesth 1998; 45:855-9.
132. Brighouse D. Anaesthesia for caesarean section in patients with aortic stenosis: the case for regional anaesthesia. Anaesthesia 1998; 53:107-9.
133. Christ M, Sharkova Y, Geldner G, Maisch B. Preoperative and perioperative care for patients with suspected or established aortic stenosis facing noncardiac surgery. Chest 2005; 128:2944-53.
134. Brian JE Jr., Seifen AB, Clark RB. Aortic stenosis, cesarean delivery, and epidural anesthesia. J Clin Anesth 1993; 5:154-7.
135. Antibacterial prophylaxis for dental, GI, and GU procedures. Med Lett Drugs Ther 2005; 47:59.
136. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2003; 16:777-802.
137. Colclough GW, Ackermann WE 3rd, Walmsley PN, Hessel EA 2nd, Colclough G. Epidural anesthesia for cesarean delivery in a parturient with aortic stenosis. Reg Anesth 1990; 15:273-4
138. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277:1795. Copyrighted 1997, American Medical Association
139. Gopal K, Huson IM, Ludmir J, et al. Homograft aortic root replacement during pregnancy. Ann Thorac Surg 2002; 74:243-5
140. Ben-Ami M, Battino S, Rosenfeld T et al. Aortic valve replacement during pregnancy. A case report and review of the literature. Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69:651-3.
141. Ross J Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation 1968; 38:61-7.
142. Yentis SM, Dob DP. Caesarean section in the presence of aortic stenosis. Anaesthesia 1998; 53:606-7
143. Pittard A, Vucevic M. Regional anaesthesia with a subarachnoid microcatheter for Caesarean section in a parturient with aortic stenosis. Anaesthesia 1998; 53:169-73
144. Naidoo DP, Moodley J. Management of the critically ill cardiac patient. Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol 2001; 15:523-44
145. Hustead ST, Quick A, Gibbs HR, Werner CA, Maulik D. 'Pseudo-critical' aortic stenosis during pregnancy: role for Doppler assessment of aortic valve area. Am Heart J 1989; 117:1383-5
146. Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). J Am Coll Cardiol 2006; 48: e1
147. Goertz AW, Lindner KH, Seefelder C, Schirmer U, Beyer M, Georgieff M. Effect of phenylephrine bolus administration on global left ventricular function in patients with coronary artery disease and patients with valvular aortic stenosis. Anesthesiology 1993; 78:834-41

148. Goertz AW, Lindner KH, Schutz W, Schirmer U, Beyer M, Georgieff M. Influence of phenylephrine bolus administration on left ventricular filling dynamics in patients with coronary artery disease and patients with valvular aortic stenosis. Anesthesiology 1994; 81:49-58
149. Torscher LC, Shub C, Rettke SR, Brown DL. Risk of patients with severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. Am J Cardiol 1998; 81:448-52
150. Brian JE Jr, Seifen AB, Clark RB, Robertson DM, Quirk JG. Aortic stenosis, cesarean delivery, and epidural anesthesia. J Clin Anesth 1993; 5:
151. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. N Engl J Med 1986; 315:1390-3.
152. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. Br Heart J 1994; 71:196-201.
153. Hung L, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valves and pregnancy. Circulation 2003; 107:1240-6.
154. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part II: prosthetic valves. J Am Coll Cardiol 2005; 46:403-10.
155. Jamieson WR, Miller DC, Akins CW, et al. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration. Ann Thorac Surg 1995; 60:S282-6
156. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy, part 2: oral anticoagulants. American Heart Association. Circulation 1994; 89:1469-80.
157. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1698-703.
158. Hung L, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valves and pregnancy. Circulation 2003; 107:1240-6. Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. Am J Med Genet 1993; 45:17-21.
159. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1633-52.
160. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, et al. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. Arch Intern Med 2003; 163:694-8.
161. Wong V, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. Am J Med Genet 1993; 45:17-21.
162. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:627S-44S.
163. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:457S-82S.
164. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. N Engl J Med 1993; 329:524-9.
165. Oakley CM. Pregnancy and prosthetic heart valves. Lancet 1994; 344:1643-4.
166. Elkayam UR. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves: a double jeopardy. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1704-6.
167. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy.Chest 1995; 108:305S-11S.
168. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med 1997; 336:1506-11.
169. Bryan AJ, Butchart EG. Prosthetic heart valves and anticoagulant management during non-cardiac surgery. Br J Surg 1995; 82:577-8.
170. Busuttil WJ, Fabri BM. The management of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves undergoing non-cardiac operations. Postgrad Med J 1995; 71:390-2.
171. Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses: observations in 180 operations. JAMA 1978; 239:738-9.
172. Shapira Y, Herz I, Vaturi M, et al. Thrombolysis is an effective and safe therapy in stuck bileaflet mitral valves in the absence of high-risk thrombi. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1874-80.
173. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1881-9.
174. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. J Am Coll Cardiol 2004; 43:77-84.
175. Dzavik V, Cohen G, Chan KL. Role of transesophageal echocardiography in the diagnosis and management of prosthetic valve thrombosis. J Am Coll Cardiol 1991; 18:1829-33.
176. Gueret P, Vignon P, Fournier P, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis and management of nonobstructive thrombosis of mechanical mitral valve prosthesis. Circulation 1995; 91:103-10.
177. Horstkotte D, Burckhardt D. Prosthetic valve thrombosis. J Heart Valve Dis 1995; 4:141-53.
178. Hurrell DG, Schaff HV, Tajik A. Thrombolytic therapy for obstruction of mechanical prosthetic valves. Mayo Clin Proc 1996; 71:605-13
179. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy: Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. J Am Coll Cardiol 1997; 30:1521-6.
180. Moreno-Cabral RJ, McNamara JJ, Mamiya RT, Brainard SC, Chung GK. Acute thrombotic obstruction with Bjork-Shiley valves: diagnostic and surgical considerations. J Thorac Cardiovasc Surg 1978; 75:321-30.
181. Copans H, Lakier JB, Kinsley RH, Colsen PR, Fritz VU, Barlow JB. Thrombosed Bjork-Shiley mitral prostheses. Circulation 1980; 61:169-74.

182. Kontos GJ Jr., Schaff HV. Thrombotic occlusion of a prosthetic heart valve: diagnosis and management. Mayo Clin Proc 1985; 60:118-22.
183. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. Circulation 2004; 110:1658-63.
184. Morton MJ, McAnulty JH, Rahimtoola SH, Ahuja N. Risks and benefits of postoperative cardiac catheterization in patients with ball valve prostheses. Am J Cardiol 1977; 40:870-5.
185. Birdi I, Angelini GD, Bryan AJ. Thrombolytic therapy for left sided prosthetic heart valve thrombosis. J Heart Valve Dis 1995; 4:154-9.
186. Gupta D, Kothari SS, Bahl VK, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short-and long-term results. Am Heart J 2000; 140:906-16.
187. Alpert JS. The thrombosed prosthetic valve: current recommendations based on evidence from the literature. J Am Coll Cardiol 2003; 41:659-60.
188. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a singlecenter study of 127 cases. J Am Coll Cardiol 2003; 41:653-8.
189. ACOG Practice Bulletin - Clinical management guidelines for obstetrician-Gynecologists Number 23, January 2001 - Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures
190. Durack, DT. Prevention of infective endocarditis. N Engl J Med 1995; 332:38.
191. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. Circulation
192. www.gfmer.ch/Livres/Contraception_cas_particuliers/Index_Contraception.htm (1 sur 3) 19.12.2002
193. WHO: Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Third edition - 2004*
194. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologysts). Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. RCOG Guideline No. 28, July 2006

Urmărire şi monitorizare

1. Naidoo DP, Moodley J. Management of the critically ill cardiac patient. Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol 2001; 15:523-44
2. European Society of Cardiology. Ghid de evaluare şi tratament al bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate; European Heart Journal (2003), 24:761-781, tradus în Revista română de cardiologie, Vol XX, nr. 1, 2005
3. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 - 1996. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1650-7
4. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (endorsements pending)
5. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part I: native valves. J Am Coll Cardiol 2005; 46:223-30.
6. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy, part II: prosthetic valves. J Am Coll Cardiol 2005; 46:403-10.
7. Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Circulation 1994; 89:2673-6. Retrospective analysis of 96 pregnancies in women with cyanotic congenital heart disease
8. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 - 1996. J Am Coll Cardiol 1998; 31:1650-7
9. Mangano DT. Anaesthesia for the pregnant cardiac patient. In: Shnider SM, Levinsin G, eds. Anaesthesia for Obstetrics, 3rd edn. Baltimore: Williams and Wilkins, 1983; 502-8
10. Monnery L, Nanson J, Charlton G. Primary pulmonary hypertension in pregnancy: a role for novel vasodilators. Br J Anaesth 2001; 87:295-8
11. Murphy JG, Gersh BJ, Mair DD, et al. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of tetralogy of Fallot. N Engl J Med 1993; 329:593-9.
12. Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. Circulation 1995; 91:1775-81.
13. Therrien J, Siu SC, Harris L, et al. Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. Circulation 2001; 103:2489-94.
14. Hazekamp MG, Kurvers MM, Schoof PH, et al. Pulmonary valve insertion late after repair of Fallot's tetralogy. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 19:667-70.
15. Vliegen HW, van Straten A, de Roos A, et al. Magnetic resonance imaging to assess the hemodynamic effects of pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot. Circulation 2002; 106:1703-7.
16. Therrien J, Siu SC, McLaughlin PR, Liu PP, Williams WG, Webb GD. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? J Am Coll Cardiol 2000; 36:1670-5.
17. Lipscomb KJ, Clayton Smith J, Clarke B, Donnai P, Harris R. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:201-6
18. Child AH. Marfan syndrome - current medical and genetic knowledge: how to treat and when. J Card Surg 1997; 12 (Suppl):131-6.
19. Child AH. Pregnancy management in Marfan syndrome and other connective tissue disorders. In: Oakley C, editor. Management of pregnancy in women with cardiac disease. London: BMA publications; 1997, p. 153 - 62.
20. Pyeritz R. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. Am J Med 1981; 71:784-90.

21. Rossiter J, Repke JT, Morales AJ et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in women with Marfan syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995; 183:1599-606.
22. Child A. Management of pregnancy in Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome and the other heritable connective tissue diseases. In: Oakley C, ed. Heart Disease in Pregnancy. London: BMJ Publishing, 1997; 153-63
23. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of longterm beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med 1994; 330:1335-41.
24. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. Ann Intern Med 1995; 123:117-22
25. Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A. The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B, editors. Connective tissue and its heritable disorders. New York: Wiley; 1993, p. 351 - 457
26. Leier CV, Call TD, Fulkerson PK, Wooley CF. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. Ann Intern Med 1980; 92:171-8.
27. Zeebregts CJ, Schepens MA, Hameeteman TM, Morshuis WJ, de la Riviere AB. Acute aortic dissection complicating pregnancy. Ann Thorac
28. Carroll JD, Feldman T. Percutaneous mitral balloon valvotomy andthe new demographics of mitral stenosis. JAMA 1993; 270:1731-6.
29. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J 1988; 60:299-308.
30. Iung B, Cormier B, Ducimetiere P, et al. Functional results 5 years after successful percutaneous mitral commissurotomy in a series of 528 patients and analysis of predictive factors. J Am Coll Cardiol 1996; 27:407-14.
31. Desai DK, Adanlawo M, Naidoo DP, Moodley J, Kleinscmidt I. Mitral stenosis in pregnancy: a four-year experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa. Br J Obstet Gynecol 2000; 107:953-8
32. Clarke SL, Phelan JP, Greenspoon J. Labour and delivery in the presence of mitral stenosis: central haemodynamic observations. Am J Obstet Gynecol 1985; 152:984-8
33. Hemmings GT, Whalley DG, O'Connor PJ, Benjamin A, Dunn C. Invasive monitoring and anaesthetic management of a parturient with mitral stenosis. Can J Anaesth 1987; 34:182-5
34. Levy DL, Warriner RA, Burgess GE. Fetal response to cardiopulmonary bypass. Obstet Gynecol 1980; 56:112-5.
35. Lamb MP, Ross K, Johnstone AM et al. Fetal heart monitoring during open heart surgery. Two case reports. Br J Obstet Gynecol 1981; 88:669-74.
36. Brian JE Jr., Seifen AB, Clark RB. Aortic stenosis, cesarean delivery, and epidural anesthesia. J Clin Anesth 1993; 5:154-7.
37. Colclough GW, Ackermann WE 3rd, Walmsley PN, Hessel EA 2nd, Colclough G. Epidural anesthesia for cesarean delivery in a parturient with aortic stenosis. Reg Anesth 1990; 15:273-4
38. Pittard A, Vucevic M. Regional anaesthesia with a subarachnoid microcatheter for Caesarean section in a parturient with aortic stenosis. Anaesthesia 1998; 53:169-73
39. Elkayam UR. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves: a double jeopardy. J Am Coll Cardiol 1996; 27:1704-6.
40. Topol EJ. Anticoagulation with prosthetic cardiac valves. Arch Intern Med 2003; 163:2251-2.
41. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2000; 160:191-6.

Aspecte administrative

1. de Swiet M. Cardiac disease. In: Lewis G, Drife J, eds. Why Mothers Die 1997 - 1999. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2001; 153-64
2. European Society of Cardiology. Ghid de evaluare şi tratament al bolilor cardiovasculare în timpul stării de graviditate; European Heart Journal (2003), 24:761-781, tradus în Revista română de cardiologie, Vol XX, nr. 1, 2005

ANEXE

1. Heart 2004; 90:450-456 2004 by BMJ Publishing Group & British Cardiac Society EDUCATION IN HEART Pregnancy in heart disease S A Thorne
2. Deep Venous Thrombosis and Thrombophlebitis Article Last Updated: Oct 16, 2007www.emedicine.com/emerg/topic122.htm
3. Ginsberg JS, Chan WS, Bates SM, Kaatz S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. Arch Intern Med 2003; 163:694-8.
4. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:627S-44S.
5. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapyin valvular heart disease-native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:457S-82S.
6. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease; A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists (endorsements pending)
7. www.rxlist.com/cgi/generic/daltep_wcp.htm

8. Stewart R, Tuazon D, Olson G, Duarte AG. Pregnancy and primary pulmonary hypertension: successful outcome with epoprostenol therapy. Chest 2001; 119:973-5
9. O'Hare R, McLoughlin C, Milligan K, McNamee D, Sidhu H. Anaesthesia for Caesarean section in the presence of severe primary pulmonary hypertension. Br J Anaesth 1998; 81:790-2
10. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, Seifert B, Turina M. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984 - 1996. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1643-53
11. www.drugs.com/pro/fentanyl-injection.html
12. www.merck.com/mmpe/lexicomp/metoprolol.html
13. www.fda.gov/cder/pediatric/labels/Enalapri.PDF

ANEXE

Anexa 11.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
Anexa 11.2 Clasificarea funcţională NYHA a insuficienţei cardiace (IC) (adaptată)
Anexa 11.3. Descrierea schematică a TVM, TVMC şi operaţiei Fontan
Anexa 11.4. Medicamente menţionate în ghid şi utilizate la valvulopate

11.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic și documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile și că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

11.2 Clasificarea funcţională NYHA a insuficienţei cardiace (IC) (adaptată)

Cls. I	Boală cardiacă prezentă + fără limitarea activităţii fizice Activităţile uzuale nu cauzează oboseală, palpitaţii, dispnee sau dureri anginoase
Cls. II	Boală cardiacă prezentă + cu limitarea uşoară a activităţii fizice Asimptomatice la repaus Activităţile uzuale cauzează oboseală, palpitaţii, dispnee sau dureri anginoase
Cls. III	Boală cardiacă prezentă + cu limitarea marcată a activităţii fizice Asimptomatice la repaus Activităţile mai uşoare decât cele uzuale cauzează oboseală, palpitaţii, dispnee sau dureri anginoase
Cls. IV	Boală cardiacă prezentă + cu limitarea totală a activităţii fizice prin disconfort Simptome de insuficienţă cardiacă posibil prezente şi în repaus Disconfortul creşte la orice activitate fizică

11.3 Descrierea schematică a TVM, TVMC şi a operaţiei Fontan (adaptată)

TVM/TGA corectată congenital (TVMc/cTGA) (1) Discordanţa atrioventriculară + Discordanţa ventriculo-arterială Sângele venos pulmonar ajunge în aortă prin valva tricuspidă şi ventriculul drept, iar sângele venos sistemic ajunge la artera pulmonară prin ventriculul stâng	Figura 1Lex: TVM/TGA corectată congenital (TVMc/cTGA)
Corecţia intraatrială a transpoziţiei de vase (artere) mari (TVM/TGA) Senning sau Mustard (1) Concordanţa atrioventriculară + Discordanţa ventriculo-arterială Schimbarea circulaţiei sangvine la nivel atrial permite sângelui venos pulmonar să ajungă în aortă prin valva tricuspidă şi ventriculul drept, iar sângele venos sistemic ajunge la artera pulmonară prin ventriculul stâng	Figura 2Lex: Corecţia intraatrială a transpoziţiei de vase (artere) mari (TVM/TGA) Senning sau Mustard
Operaţia FONTAN (1) Circulaţia sistemică şi cea pulmonară sunt separate prin închiderea defectului septal atrial (DSA), ligatura arterei pulmonare şi anastomozarea atriului drept cu artera pulmonară	Figura 3Lex: Operaţia FONTAN

11.4 Medicamente menţionate în ghid şi utilizate la valvulopate

1. ANTICOAGULANTE

Numele medicamentului	HEPARINUM
Indicaţii	De prima intenţie în tratamentul tromboemboliilor acute sau înaintea administrării anticoagulantelor orale. Heparinum-ul mediază şi creşte efectul anticoagulant al antitrombinei III, prevenind conversia fibrinogenului în fibrină. Nu lizează cheagurile dar inhibă trombogeneza ulterioară, prevenind reformarea cheagului după fibrinoliză spontană (2); fl 25000 UI/5 ml sau f 5000 UI/1 ml
Doza pentru adulţi	Profilaxia bolii tromboembolice la gravidele cu proteze valvulare mecanice: posologia trebuie ajustată în funcţie de nomogramă/greutate corporală, astfel încât nivelul heparinemiei circulante să fie 0.7 - 1.2 UI/ml, sau media intervalului aPTT să fie în limitele terapeutice (> 2 - 2,5 x control, între 50 - 70 sec) - Minidoze HNF s.c. - p.e.v. continuă Tratamentul bolii tromboembolice la gravidele cu proteze valvulare mecanice: - Doză iniţială, 80 UI/kg i.v. bolus apoi pev întreţinere 18 UI/kg/oră i.v. (2); sau - Doză iniţială 50 UI/kg/oră i.v., apoi pev continuă cu 15 - 25 UI/kg/oră; se creşte doza cu 5 UI/kg/oră la fiecare 4 ore funcţie de aPTT sau - Doză iniţială mare s.c. (3, 4, 5) 17500 - 20000 UI/ la intervale de 12 ore şi ajustată astfel încât aPTT să fie cel puţin dublu la 6 ore după administrare

Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată; endocardită bacteriană subacută, afecţiuni hepatice severe, hemofilie, hemoragie activă, istoric de trombocitopenie heparin-indusă. (2)
Interacţiuni	Antihistaminicele, digoxinum, nicotinum şi tetracyclinum îi pot scădea efectul (2); antiinflamatoarele nesteroidiene, dextranul, dipiridamolum şi hydroxychloroquinum îi poate creşte toxicitatea
Sarcină şi alăptare	Categoria A - studiile controlate efectuate pe subiecţi umani nu a fost relevat risc fetal (2)/C (6) - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; compatibil cu alăptarea; compatibilă cu alăptarea
Atenţie!	La bolnavii sensibili la heparinum: astm, urticarie, rinită, febră, hemoragii, care se remit, de obicei, după întreruperea tratamentului; în cazuri grave se foloseşte ca antidot protamini sulfas (5 - 10 ml din soluţia 1% i.v.); prudenţă la hipotensiune severă şi şoc; monitorizarea sângerării la boala ulceroasă, permeabilitate capilară crescută şi în caz de administrare i.m.; monitorizarea nivelului antitrombinei III, nr. trombocite, aPTT. (2)

Numele medicamentului	DALTEPARINUM
Indicaţii	HGMM utilizată în tratamentul trombozei venoase profunde acute şi al emboliei pulmonare; f de 0,2 ml cu 2500 sau 5000 UI anti Xa, de 0,3 ml cu 7500 UI anti Xa, de 0,6 ml cu 15000 UI anti Xa de 1 ml cu 10000 UI anti Xa, de 9,5 ml cu 95000 UI anti Xa
Doza pentru adulţi	Doze profilactice: 2500 - 5000 UI sc la 24 ore Doze terapeutice: 5000 UI sc la 12 ore Doze ajustate: 200 UI/kg la 24 ore sau 100 UI/kg la 12 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate la dalteparină; ulcer gastroduodenal acut, endocardită septică, forme grave de coagulopatii; anestezia regională datorită riscului crescut de hemoragie, trombocitopenie
Interacţiuni	AINS, antagonişti ai vitaminei K, dextranul cresc riscul de sângerare
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile; precauţie în alăptare (7)
Atenţie!	Hemoragie, hematoame subcutanate la locul injecţiei şi uşoară trombocitopenie, creştere uşoară a transaminazelor Antidot: protamini sulfas (1 mg din soluţia 1% i.v./ 1 mg dalteparinum)

Numele medicamentului	ENOXAPARINUM
Indicaţii	HGMM utilizată în tratamentul tromboemboliilor acute sau înaintea administrării anticoagulantelor orale. (2) HGMM inhibă factorul Xa şi trombina prin creşterea activităţii antitrombinei III, dar au un efect < pe trombină, drept urmare dozajul nu poate fi monitorizat cu aPTT; f de 20, 40, 60, 80, 100 mg (10 mg/0,1 ml/1000 UI anti Xa)
Doza pentru adulţi	Doze profilactice: 40 mg sc la 24 ore Doze terapeutice: 40 mg sc la 12 ore Doze ajustate: 1 mg/kg s.c. la 12 ore (sau 1,5 mg/kg s.c. la 24 ore)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, hemoragie majoră, trombocitopenie
Interacţiuni	Antiagregantele plachetare sau anticoagulantele orale pot creşte riscul hemoragic
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile; precauţie în alăptare
Atenţie!	Evenimentul tromboembolic survenit sub HGMM în doză profilactică impune oprirea lor şi iniţierea unei terapii alternative; hemoragie, hematoame subcutanate la locul injecţiei, trombocitopenie, creşterea tranzitorie a transaminazelor hepatice; Antidot: protamini sulfas (1 mg din soluţia 1% i.v./ 1 mg enoxaparinum)

Numele medicamentului	TINZAPARINUM
Indicaţii	HGMM ce creşte efectul inhibitor al factorului Xa şi al trombinei prin sporirea activităţii antitrombinei III (2); f 2 ml cu 10000 sau 20000 UI antiXa/ml sau 3500 UI anti Xa/0.35 ml
Doza pentru adulţi	Doze ajustate: 175 UI anti Xa/kgc, s.c. la 24 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, hemoragie majoră, trombocitopenie
Interacţiuni	Antiagregantele plachetare sau anticoagulantele orale pot creşte riscul hemoragic
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile; precauţie în alăptare. (2)
Atenţie!	Trombocitopenie, creşterea tranzitorie a transaminazelor hepatice, HTA necontrolată, retinopatie diabetică, hemoragii

Numele medicamentului	WARFARINUM
Indicaţii	Cel mai utilizat anticoagulant oral, antivitamină K, indicat în tratamentul şi profilaxia bolii tromboembolice, tb 1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7.5, 10 mg, funcţie de producător; Flacoane 5 mg inj i.v.
Doza pentru adulţi	Iniţial: 5 - 10 mg/zi p.o., 2 zile; se ajustează doza (2 - 10 mg/zi) până la un nivel al INR-ului intre 2.0 - 3.5 (11) funcţie de afecţiunea tratată; i.v. bolus lent (1 - 2 minute) 2 - 5 mg/zi
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită, afectare hepatică sau renală severă, plăgi, ulcer gastrointestinal, endocardită bacteriană subacută, HTA
Interacţiuni	Barbituricele, carbamazepinum, colestyraminum, contraceptivele orale, estrogenii, fenitoinum, griseofulvinum, rifampicinum, spironolactonum, şi vitamina K, pot diminua efectele anticoagulante; acetaminofen-ul, acidul etacrinic, acidul nalidixic, allopurinolul, antibioticele orale, clofibrat-ul, cloral hidrat-ul, cloramfenicol-ul, cimetidina, diazoxid-ul, disulfiram-ul, fenilbutazona, ketoconazolul, miconazolul, metronidazol-ul, salicilaţii, steroizii anabolizanţi, sulfonamidele, sulfonilureea, sulindac-ul pot creşte efectele anticoagulante
Sarcină şi alăptare	Categoria X (6)/D - contraindicat/administrare doar când beneficiul depăşeşte riscul; compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Dozele trebuie ajustate în funcţie de INR.; pacientele cu deficit de proteină S sau C au risc de necroză tegumentară; alergice, stări hipocoagulante, HTA malignă, hemoragii active, greaţă, vărsături Fetal: la administrarea în Trim II şi III: risc de hemoragie fatală fetală inutero, retard mental, cecitate, anomalii sistem nervos central; embriopatie (la administrarea în Trim I) condrodisplazie punctată, agenezia corpului calos, sdr. Dandy Walker, atrofie optică, malformaţii oculare; posibil rar: agenezie renală, asplenie, anencefalie, spina bifida, hidrocefalie, defecte cardiace, boli congenitale cardiace, polidactilie, hernie diafragmatică, leucom cornean, palatoskizis, skizencefalie, microcefalie; avort spontan, moarte fetal[in utero, RCIU

2. VASODILATATOARE

Numele medicamentului	NIFEDIPINUM
Indicaţii	Dihidropiridină, blocant al canalelor de calciu, vasodilatator arteriolar puternic, indicat ca tocolitic şi în tratamentul hipertensiunii induse de sarcină, reduce volumul şi masa VS, creşte FE (fracţia de ejecţie), întârzie necesitatea înlocuirii valvei Ao, în RAo severe cu funcţie normală a VS Nifedipinum retard cp 20 mg
Doza pentru adulţi	Terapia vasodilatatoare: iniţial cps sub lingual 20 mg la câte 30 minute până la obţinerea răspunsului favorabil (reducerea cu 20% apresiunii în artera

	pulmonară) apoi necesită ajustarea dozelor la scăderea TA. Doza maximă 240 mg/zi. În HTP: 20 - 80 mg/zi.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la nifedipina, şoc cardiogenic, infarct acut de miocard
Interacţiuni	Betablocante, opioide; alcoolul şi blocanţii H2 (Cimetidinum, Ranitidinum) le cresc biodisponibilitatea şi efectul; efect aditiv cu alte anti-HTA; poate creşte digoxin-emia şi scădea quinidin-emia; Fenobarbitalum, Fenitoinum şi Rifampicinum îi scad efectul
Sarcină şi alăptare	Categoria C (6) - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Cp de 10 mg poate determina hipotensiune severă maternă, cu posibila suferinţă fetală; poate favoriza apariţia edemelor membrelor inferioare, alterarea funcţiei hepatice sau renale; rar hepatită alergică. De evitat în sarcinile cu RCIU severă

Numele medicamentului	EPOPROSTENOLUM
Indicaţii	Analog de prostacyclinum (PGI2) utilizat ca vasodilatator potent, în HTP; cu semiviaţă de cca 5 min; antiagregant plachetar şi inhibitor al proliferării musculaturii netede, cu remodelare benefică a patului vascular pulmonar Administrare i.v. continuă prin cateter central venos prin Injectomat sau pompă autonomă (cu baterii) la purtător; fl. cu pulbere pentru reconstituire de 0,5 sau 1,5 mg
Doza pentru adulţi	Doza iniţială: 2 - 4 ng/kgc/min, iniţierea tratamentului sub strictă monitorizare în UTIC. Dozarea ulterioară dependentă de răspunsul iniţial se creşte cu 2 ng/kgc/min la câte 15 min; ajustată pe baza evaluării pacientei în ambulatoriu; nu a fost definită o doză maximă; răspunsul e favorabil pentru majoritatea cazurilor cu doze de 25 - 40 ng/kgc/min (nu e neobişnuită o doză > 40 ng/kgc/min, după 1 an de tratament) Prostacyclinum (PGI2) perfuzabilă în doză de 0 - 10 ng/kgc/min (8) reduce efectiv RVP, dar poate reduce parţial RVS şi presarcina VD. Doza recomandată medicului cardiolog: epoprostenolum 60 micrograme/h. (9)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată; şunt stânga-dreapta dominant; edem pulmonar acut necardiogen (SDRA)
Interacţiuni	Asocierea cu anticoagulantele, antiagregantele creşte riscul hemoragic
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile; precauţie în alăptare
Atenţie!	Asocierea cu anticoagulantele, oricând este posibil, reduce riscul tromboembolic; oprirea sau reducerea bruscă a dozelor poate duce la agravarea HTP

Numele medicamentului	TREPROSTINIL SODIUM
Indicaţii	Utilizat ca vasodilatator pulmonar în HTP şi sistemic, cu scăderea post sarcinii VD şi VS, cu creşterea DC şi a volumului bătaie; stabil la temperatura camerei are o semiviaţă > decât a Epoprostenolum-ului; administrare s.c. continuă (pompă autonomă); antiagregant plachetar; f de 20 ml cu 1 sau 2,5 sau 5 sau 10 mg/ml
Doza pentru adulţi	Doza iniţială: 1.25 ng/kg/min s.c.; poate fi crescută cu 1.25 ng/kg/min săptămânal, 4 săptămâni, apoi poate fi crescută cu 2.5 ng/kg/min săptămânal; netolerarea dozei iniţiale, impune scăderea la 0.625 ng/kg/min, cu titrare lent crescătoare; reducerea bruscă a dozelor poate duce la agravarea HTP, cu risc vital. Dozarea ulterioară: idem Epoprostenolum. Posologia i.v. este identică celei s.c.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată
Interacţiuni	Efect aditiv hipotensor la asocierea cu diureticele sau antihipertensivele. Asocierea cu anticoagulantele, antiagregantele creşte riscul hemoragic.
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile; precauţie în

	alăptare
Atenţie!	Posibila durere şi iritare a locului de injectare; uzual diaree, edeme, greţuri, dureri mandibulo-maxilare. A nu se sista brusc administrarea

Numele medicamentului	ILOPROSTUM
Indicaţii	Analog sintetic de prostacyclinum (PGI2), vasodilatator arterial sistemic şi pulmonar indicat în HTP, pacientelor cu simptomatologie NYHA III - IV; f de 2 ml cu 10 mcg/ml
Doza pentru adulţi	Doza iniţială: 2.5 mcg prin nebulizator; Doza de întreţinere: dacă doza iniţială este tolerată, se administrează 5 mcg prin nebulizator de 6 - 9 (maxim 12) ori/zi. Doza recomandată medicului cardiolog: 20 micrograme diluat în NaCl 0.9% 2 ml x maxim 6 ori/zi (10) - Evidenţă de nivel C.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată
Interacţiuni	Efect aditiv hipotensor la asocierea cu diureticele sau antihipertensivele. Asocierea cu anticoagulantele, antiagregantele creşte riscul hemoragic
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; precauţie în alăptare
Atenţie!	Monitorizarea semnelor vitale în timpul tratamentului iniţial, scade riscul de sincopă. Evită contactul cu ochii şi pielea, precum şi ingestia orală

Numele medicamentului	OXID NITRIC inhalat - ONi
Indicaţii	Vasodilatator direct pulmonar, fără a da hipotensiune sistemică, indicat în insuficienţa respiratorie hipoxemică; gaz pentru inhalaţii 100 ppm (0,01%) sau 800 ppm (0,08%)
Doza pentru adulţi	Iniţial 20 ppm; funcţie de răspuns se scade la 5 ppm sau se creşte până la 80 ppm
Contraindicaţii	Şunt dreapta - stânga; deficienţă de methemoglobin-reductază
Interacţiuni	Asocierea cu Nitroglicerinum sau Nitroprusiatum-ul creşte riscul methemoglobinemiei
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; precauţie în alăptare
Atenţie!	Risc de methemoblobinemie (la > 20 ppm) şi de inflamaţie pulmonară toxică prin produşii intermediari; trombocitopenie, anemie, leucopenie, coagulopatii: necesită monitorizarea PaO2, methemoglobinemiei; oprirea bruscă provoacă HTP Antidot: Albastru de metilen (soluţie 1%, 10 mg/ml); Categoria C; Doza pentru adulţi: 1 - 2 mg/kgc (0.1 - 0.2 ml/kgc) i.v. lent, în 3 - 5 min; repetare la 1 oră dacă simptomatologia persistă sau în methemoglobinemie semnificativă. Doza maximă: 7 mg/kgc. Majoritatea pacienţilor necesită o singură doză. Rezoluţia toxicităţii trebuie să apară în < 1 oră, cel mai des în < 20 min.

3. OXITOCICE

Numele medicamentului	OXYTOCINUM
Indicaţii	Produce contracţii ritmice ale uterului gravid; vasopresor şi antidiuretic; f de 2 ml/2 UI sau 1 ml/5 UI
Doza pentru adulţi	Iniţial pev 1 - 2 m UI/min, se creşte cu 1 - 2 m UI/min la fiecare 30 min. până la contractilitate uterină adecvată sau maxim 20 m UI/min. (10 UI la 1000 ml soluţie cristaloidă); administrare în travaliu doar în pev!; i.m. în postpartum 10 UI
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, HTAIS severă, hiperdinamică uterină, prezentaţii distocice, travalii în care naşterea pe cale vaginală trebuie evitată (neoplasm cervical, prolabare de cordon, placenta praevia totală, vase praevia)
Interacţiuni	Creşte efectul hipertensiv al simpatomimeticelor

Sarcină şi alăptare	Categoria X - contraindicat în sarcină; precauţie în alăptare
Atenţie!	Risc de hipotensiune, aritmii, stop cardiac la injectare bolus; intoxicaţie cu apă la aport oral hidric; monitorizare fetală

Numele medicamentului	DINOPROSTUM
Indicaţii	În trimestrul II de sarcină, PGF2alfa este utilizat pentru inducerea contracţiilor uterine sau pentru "înmuierea" colului; f de 4 sau 8 ml cu 5 mg/ml, administrat i.v. sau intraamniotic
Doza pentru adulţi	Doza test: 2.5 mg urmată de 17.5 - 35 mg; 20 - 40 mg transabdominal intraamniotic
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, boală inflamatorie pelvină, sarcină dorită
Interacţiuni	Potenţează efectul sau toxicitatea Oxytocinum-ului
Sarcină şi alăptare	Categoria X - contraindicat
Atenţie!	Precauţie la anemice, astmatice, diabet zaharat, uter fibromatos, cicatricial, boală cardiovasculară, hiper şi hipotensiune, disfuncţii hepatice sau renale; posibile disfuncţii gastro-intestinale, cefalee, dispnee, wheezing, vedere încețoșată, aritmii, rupturi uterină

4. ALFA-BETA MIMETICE

Numele medicamentului	EPINEPHRINUM
Indicaţii	Adrenalinum (Epinephrinum (12, 13)) Şoc anafilactic; efecte alfa-agoniste cu creşterea rezistenţei vasculare sistemice, scade vasodilataţia periferică, creşte TA, scade permeabilitatea vasculară. Efecte beta-agoniste cu bronhodilataţie, creşterea cronotropismului şi inotropismului cardiac; f de 1 ml cu 1 mg/ml
Doza pentru adulţi	s.c.: 0.3 - 0.5 ml (0.3 - 0.5 mg) din soluţia 1:1000; repetabilă i.v.: 1 - 2 ml (0.1 - 0.2 mg) din soluţia 1:10 000 (0.1 mg/mL) la câte 5 - 20 min sau pev. cu 2 - 10 mcg/min pentru situaţii critice
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, aritmii, glaucom cu unghi închis, travaliu (prelungeşte periodul II al naşterii)
Interacţiuni	Beta-blocantele îi antagonizează efectele fiziologice; Creşte toxicitatea alfa-blocantelor şi a anestezicelor halogenate inhalatorii; antidepresivele triciclice şi IMAO îi potenţează efectele; digoxinum-ul îi potenţează efectul aritmogen
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Precauţie la hipertensive, boli cardiovasculare, diabet zaharat, hipertiroidism; pev. în ritm rapid pot cauza decesul prin hemoragie cerebrovasculară sau aritmii; Posibil: anxietate, cefalee, palpitaţii şi hipertensiune

5. ANTIARITMICE

Numele medicamentului	AMIODARONUM
Indicaţii	Antiaritmicul de elecţie în aritmii ventriculare instabile; f de 3 ml cu 50 mg/ml şi tb de, 200 mg
Doza pentru adulţi	i.v.: 150 mg/15 min doză de încărcare; apoi pev 600 - 900 mg/24 ore, sau 1 mg/min, 6 h, apoi doză de întreţinere de 0.5 mg/min; următoarele 18 ore p.o.: 800 - 1600 mg/zi doză de încărcare, 1 - 3 săptămâni apoi 600 - 800 mg/zi 1 lună, întreţinere (200 - 400) mg/zi
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată; boala nodului sinusal, blocuri AV, hepatopatii, tireopatii, pneumopatii.

Interacţiuni	Creşte efectul pentru teophylinum, quinidinum, procainamidum, fenitoinum, flecainidi acetas, digoxinum, betablocantelor, anticoagulantelor; toxicitatea îi este crescută de sparfloxacinum, diisopiramidum; efect aditiv cu blocantele canelelor de calciu, scăzând contractilitatea cardiacă; cimetidinum îi creşte nivelul plasmatic.
Sarcină şi alăptare	Categoria C (6) siguranţă incertă a utilizării în sarcină; nerecomandat în alăptare
Atenţie!	Mamă: Bradicardie, hipotensiune (mai ales la calea i.v.), bloc AV; toxicitate hepatică şi pulmonară, necesită monitorizarea transaminazelor şi/sau TSH; nevrită optică cu posibilă cecitate, la administrare cronică; Făt/nou-născut (6): posibil RCIU, prematuritate, hiper sau hipotiroidie, bradicardie tranzitorie, interval QT prelungit

6. GLUCOCORTICOIZI

Numele medicamentului	BETAMETHASONUM
Indicaţii	Glucocorticoid ce ajută maturarea pulmonară fetală, prin administrare la gravidă; f de 1 ml cu 4 mg/ml, 7 mg/ml
Doza pentru adulţi	Maturare pulmonară fetală: două doze i.m. de câte 12 mg, la interval de 12 ore
Contraindicaţii	> 37 s.a., sângerare vaginală continuă sau abundentă, hipersensibilitate documentată, infecţii fungice sistemice
Interacţiuni	Barbituricelele, fenitoinum-ul, rifampicinum-ul. le scad efectul. Scade efectul salicilaţilor şi vaccinurilor
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; precauţie în alăptare
Atenţie!	Creşte riscul infecţios; hiperglicemie, hipokaliemie, edeme, euforie, fenomene psihotice

Numele medicamentului	DEXAMETHASONUM
Indicaţii	Glucocorticoid ce ajută maturarea pulmonară fetală, prin administrare la gravidă; f 2 ml cu 4 mg/ml
Doza pentru adulţi	Maturare pulmonară fetală: patru doze injectabile i.m. de câte 6 mg la interval de 12 ore
Contraindicaţii	> 37 s.a., sângerare vaginală continuă sau abundentă, hipersensibilitate documentată, infecţii bacteriene sau fungice sistemice
Interacţiuni	Barbituricelele, fenitoinum-ul, rifampicinum-ul le scad efectul. Scade efectul salicilaţilor şi vaccinurilor
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; nu sunt date despre alăptare
Atenţie!	Creşte riscul infecţios; hiperglicemie, hipokaliemie, edeme, euforie, fenomene psihotice

7. ANESTEZICE

Numele medicamentului	FENTANYLUM
Indicaţii	Opioid potent (11) analgezic, sedativ, anestezic, cu durată de acţiune de cca 30 min, < morfina; f de 0,1 mg/2 ml, 0,25 mg/5 ml, 0,5 mg/10 ml (inj i.m., i.v.)
Doza pentru adulţi	Analgezic i.v.: 0,002 - 0,05 mg/kgc; întreţinere: doze adiţionale de 0,025 - 0,25 mg/kgc (0,5 - 5 ml), în funcţie de necesităţile pacientei şi de durata intervenţiei chirurgicale. Anestezic i.v.: 0,05 - 0,1 - max 0,15 mg/kgc Adjuvant epidurală: 1 - 2 micrograme/kg bolus intermitent sau 0,5 - 1 micrograme/kg/oră/cateter
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, hipotensiune, obstrucţie căi respiratorii, înainte de extragerea

	fătului prin operaţie cezariană (la administrarea i.v. în dozele uzuale)
Interacţiuni	Barbituricele au efect aditiv; fenotiazinele pot antagoniza efectul analgezic; Anti depresivele triciclice îi potenţează efectele adverse
Sarcină şi alăptare	Categoria C/D - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; dependent de durata administrării sau doză; compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Potenţială depresie respiratorie, bradicardie şi hipotensiune; precauţie la constipate, cu retenţie urinară sau emezice; sindromul de perete toracic rigid poate necesita blocadă neuromusculară pentru asigurarea ventilaţiei; lăuza nu va alăpta 24 ore după folosirea Fentanylum-ului; antagonist specific (nalorfinum, levallorfanum, naloxonum)

8. BETABLOCANTE

Numele medicamentului	ATENOLOLUM
Indicaţii	Beta 1 blocant selectiv, cu minim efect beta 2 blocant, indicat în hipertensiune, aritmii materne, stenoza mitrală, cardiomiopatie hipertrofică, sindrom Marfan cp 25, 50 sau 100 mg, f de 5 mg/10 ml
Doza pentru adulţi	25 - 100 mg p.o./zi; i.v. 50 mg x 2/zi sau 100 mg x 1/zi
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar, şoc cardiogenic, bloc atrioventricular (fără pacemaker)
Interacţiuni	Efect diminuat de barbiturice, săruri de aluminiu sau calciu, penicilinum, AINS, rifampicinum, colestyraminum; toxicitatea e potenţial crescută de haloperidolum, hydralazinum, diuretice de ansă, IMAO
Sarcină şi alăptare	Categoria C/D - siguranţă incertă/administrare doar când beneficiul depăşeşte riscul în sarcină; compatibil cu alăptarea dar de evitat în prima lună de viaţă
Atenţie!	Betablocada adrenergică poate diminua simptomele hipoglicemiei acute sau ale hipertiroidismului; oprirea bruscă a administrării poate exacerba simptomele hipertiroidismului cu tireotoxicoză; monitorizarea riguroasă e necesară mai ales la administrare i.v.: TA, puls, ECG Făt/nou-născut (necesită monitorizarea ritmului cardiac): posibilă bradicardie fetală, RCIU, hipoglicemie, placentă cu greutate mică

Numele medicamentului	METOPROLOLUM
Indicaţii	Beta 1 blocant selectiv ce diminuează automatismul, indicat în hipertensiune, aritmii materne, stenoza mitrală, cardiomiopatie hipertrofică, sindrom Marfan (6) cp 25, 50, 100 mg; cp retard 25, 50, 100, 200 mg; f 5 ml cu 1 mg/ml (inj i.v.)
Doza pentru adulţi	p.o.: doza iniţială: 100 mg/zi în 1 - 2 administrări, crescută, dacă e necesar, la intervale de 1 săptămână până la maxim 200 mg/zi (12) i.v.: doză iniţială 1,25 mg/2 - 3 min, repetabil la 5 min până la obţinerea efectului (în general 10 - 15 mg)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, insuficienţă cardiacă congestivă, bradicardie < 45 bpm, astm, şoc cardiogenic, bloc atrioventricular (fără pacemaker)
Interacţiuni	Efect diminuat de barbiturice, săruri de aluminiu sau calcium, penicilinum, AINS, rifampicinum, colestyraminum; toxicitatea e potenţial crescută de sparfloxacinum, fenotiazine, haloperidolum, blocantele canalelor de calciu, quinidinum, flecainidum, contraceptive; poate potenţa toxicitatea pentru digoxinum, flecainidum, clonidinum, adrenalinum, nifedipinum, prazosinum, verapamilum şi lidocainum
Sarcină şi alăptare	Categoria C (trim I)/D (trim II sau III - evidenţă de nivel E) (13) - siguranţă incertă/administrare doar când beneficiul depăşeşte riscul în sarcină; compatibil cu alăptarea

Atenţie!	Betablocada adrenergică poate diminua simptomele hipoglicemiei acute sau ale hipertiroidismului; oprirea bruscă a administrării poate exacerba simptomele hipertiroidismului cu tireotoxicoză; monitorizarea riguroasă e necesară mai ales la administrare i.v.: TA, puls, ECG Făt/nou-născut (6) (necesită monitorizarea ritmului cardiac): posibilă bradicardie fetală, RCIU, hipoglicemie, placentă cu greutate mică

Numele medicamentului	LABETALOLUM
Indicaţii	Alfa 1 şi betablocant neselectiv şi beta 2 agonist, vasodilatator sistemic, folosit în tratamentul crizei eclamptice, în hipertensiune, aritmii materne, SM, cardiomiopatie hipertrofică, sindrom Marfan. Nu determină hipoperfuzie uterină. Nu se asociază cu restricţie de creştere; f de 5 mg/ml cu 4, 5, 8, 20, 40 ml sau tb de 100, 200, 300 mg
Doza pentru adulţi	i.v.: doza iniţială: 20 mg în > 2 min, apoi 40 - 80 mg la câte 10 min; maxim total 300 mg pev. continuă (injectomat) iniţial 2 mg/min, apoi 1 mg/kgc/oră; maxim total 300 mg p.o.: iniţial 100 mg de 2 ori/zi; la nevoie, se poate creşte la câte 2 - 3 zile cu 100 mg; întreţinere: 200 - 400 mg de 2 x/zi (maxim: 2400 mg/zi)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată; şoc cardiogen, edem pulmonar, bradicardie, blocatrioventricular, IC decompensată, astm bronşic
Interacţiuni	Scade efectul diureticelor şi creşte toxicitatea methotrexatum-ului, litium-ului şi a salicilaţilor; diminuă tahicardia produsă de administrarea de nytroglicerinum fără a-i diminua efectul hipotensor
Sarcină şi alăptare	Categoria C (6)/D (trim. II sau III - evidenţă de nivel E) - siguranţă incertă/administrare doar când beneficiul depăşeşte riscul în sarcină; compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul insuficienţei hepatice; posibil bronhospasm, tremur extremităţi; Făt/nou-născut (6) (necesită monitorizarea ritmului cardiac): posibilă bradicardie fetală, hipoglicemie

9. ANTIHIPERTENSIVE

Numele medicamentului	HYDRALAZINUM
Indicaţii	Nu este în ghid farmaceutic Antihipertensiv prin efect vasodilatator direct arteriolar; tahicardizant. Ameliorează perfuzia uterină. Tablete 10, 25, 50, 100 mg, f 1 ml cu 20 mg/ml Asigură controlul HTA în 95% din cazurile de eclampsie
Doza pentru adulţi	5 mg. i.v. în > 1 min, repetabil la 20 min; maxim 60 mg. Efectul apare în 15 min, efectul maxim se obţine în 30 - 60 min. Durata de acţiune: 4 - 6 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată; Stenoză mitrală; anevrism disecant de Ao
Interacţiuni	Creşte toxicitatea IMAO şi a betablocantelor (astenie, bronhospasm, bradicardie); Indometacinum-ul îi scade efectul
Sarcină şi alăptare	Categoria C (6) - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Precauţie în disfuncţiile miocardice, boli coronariene, renale; posibile: cefalee, hipotensiune exagerată, edeme periferice, sindrom lupic, infarct miocardic

Numele medicamentului	ENALAPRINUM
Indicaţii	Inhibitor de enzimă de conversie, antihipertensiv ce produce o mică mărire a FE şi o scădere semnificativă a volumului şi masei VS; efectul vasodilatator eficient necesită doze ajustate pentru scăderea TA; tb de 2,5, 5, 10, 20 mg, f de 1 sau 2 ml cu 1,25 mg/ml

Doza pentru adulţi	Doza iniţială: 5 mg p.o. de 2 ori/zi, 2 săptămâni; dacă pacienta este hemodinamic stabilă se creşte doza la 10 mg p.o. de 2 ori/zi, 2 săptămâni, apoi la 20 mg p.o. de 2 ori/zi, ca doză de întreţinere; i.v.: 1,25 mg în > 5 min, repetabil la 6 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, trimestrul II şi III de sarcină, perioada lactaţiei; antecedente de edem angioneurotic, stenoză arteră renală severă
Interacţiuni	AINS reduce efectul hipotensor iar diureticele îl pot creşte; măreşte nivelul plasmatic al digoxinum-ului, litium-ului, allopurinolum-ului; rifampicinum îi scade nivelul plasmatic iar probenecidum îl poate creşte
Sarcină şi alăptare	Categoria C (6) - siguranţă incertă a utilizării în sarcină, D - trimestrul II şi III de sarcină; compatibilă cu alăptarea
Atenţie!	Precauţie în insuficienţa renală, stenoze valvulare, ICC, angioedem; Fetal: (6) posibil oligohodramnios, RCIU, prematuritate, hipotensiune neonatală, insuficienţă renală fetală, anemie, deces, defecte de osificare craniene, contractura membrelor, persistenţa ductului arterial

10. TONICARDIACE

Numele medicamentului	DIGOXINUM
Indicaţii	Antiaritmic prin acţiune inotropă cu bradicardizare şi încetinirea conducerii prin nodul atrioventricular (AV); reduce cu 25% necesitatea spitalizării pacientelor cu insuficienţă cardiacă (6) Comprimate 0,25 mg, f 0,5 mg/2 ml
Doza pentru adulţi	Digitalizare rapidă la funcţie renală bună: 0.25 - 0.5 mg x 3/zi p.o.; la insuficienţă renală 0.0625 mg x 3/zi p.o.; apoi întreţinere 0,125 - 0,5 mg/zi (medie de 0,250 mg/zi) Digitalizare rapidă 0,4 - 0,6 mg i.v.; efectul apare în 5 - 30 min; doze adiţionale de 0,1 - 0,3 mg pot fi administrate cu atenţie la intervale de 6 - 8 ore până la efect clinic adecvat; apoi 0,1 - 0,4 mg/zi
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, fibrilaţie ventriculară, fibrilaţie atrială paroxistică sau flutter cu căi accesorii atrioventriculare neblocate farmacologic sau chirurgical
Interacţiuni	Toxicitatea este crescută de diureticele ce elimină potasiul; amiodaronum, alprazolamum-ul, indometacinum-ul, itraconazolum-ul, verapamilum-ul, propofenonum, quinidinum şi spironolactonum cresc digoxinemia
Sarcină şi alăptare	Categoria C (6) - siguranţă incertă a utilizării în sarcină, compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Alungeşte intervalul PR; bradicardie sinusală severă sau bloc sinoatrial posibil la boala de nod sinusal; agravează sau totalizează blocul atrioventricular Făt/nou-născut: fără efecte

11. ANTIBIOTICE

Numele medicamentului	AMPICILLINUM
Indicaţii	Endocardita bacteriană; preoperator; cps 250 sau 500 mg, fl de 125, 250, 500, 1000 mg
Doza pentru adulţi	2 g i.v./zi (500 mg/6 ore); maxim 12 g/zi în 6 doze
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată
Interacţiuni	Poate diminua efectele contraceptivelor orale; probenecidum-ul şi disulfiranum-ul îi creşte nivelul plasmatic, allopurinolum-ul îi scade efectul
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile, compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul disfuncţiilor renale; posibil eritem ce trebuie diferenţiat de hipersensibilizare

	Durata tratamentului (săptămâni): 4 în EI penicilin-sensibilă şi 4 - 6 în caz de EI enterococică, stafilococică sau GVPM

Numele medicamentului	AMOXICILLINUM
Indicaţii	Spectru: similar ampicilinum-ului, pe germeni gram pozitivi şi negativi (mai ales); mai larg decât al penicilinum-ului; tulpinile penicilin-rezistente sunt rezistente şi la amoxicilinum; cps 250 sau 500 mg, fl de 100 mg/ml sau 125, 250, 375 mg/5 ml
Doza pentru adulţi	500 - 1000 mg p.o./i.v. la 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată
Interacţiuni	Poate diminua efectele contraceptivelor orale
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile, compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul disfuncţiilor renale

Numele medicamentului	GENTAMICINUM
Indicaţii	EI cu germeni rezistenţi la alte antibiotice produse în special de piocianic, enterococ, stafilococ, proteus, E. Colli, streptococ, pentru scurtarea duratei tratamentului EI cu streptococ penicilin-sensibil şi pentru EI stafilococică la GVPM; f cu 40 sau 80 mg
Doza pentru adulţi	1 - 1,5 mg/kgc (calculat pe baza greutăţii ideale) i.m./i.v., cu administrare la câte 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită; insuficienţă renală
Interacţiuni	Asocierea altor aminoglicozide, cefalosporine, peniciline şi a amfotericin-ei B creşte nefrotoxicitatea; aminoglicozidele cresc blocada neuro-musculară a miorelaxantelor nedepolarizante, cu potenţială depresie respiratorie. Asocierea diureticelor de ansă poate creşte ototoxicitatea aminoglicozidelor; pot apărea pierderi ireversibile ale auzului de diverse grade
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină, compatibil cu alăptarea (monitorizare nou-născut pentru diaree)
Atenţie!	Nu este indicată pentru terapie pe termen lung (trebuie monitorizat regulat nivelul plasmatic pentru reducerea toxicităţii; nivelul de 3 - 4 mcg/ml determinat de 3 ori pe zi asigură acţiunea bactericidă; nivelul maxim admis este de 10 mcg/ml); Precauţie în disfuncţiile renale --> nr. ore între administrări = creatinină serică (mg/100 ml) x 8, miastenia gravis, hipocalcemie şi condiţiile care scad transmisia neuro-musculară; administrarea în doză cotidiană unică nu este recomandată; dozele trebuie calculate pe baza greutăţii corporale ideale, nu pe baza greutăţii reale a pacienţilor obezi. Durata tratamentului (săptămâni): 2 în EI streptococică penicilin-sensibilă şi 4 - 6 în caz de EI enterococică sau streptococică penicilin-rezistentă

Numele medicamentului	VANCOMYCINUM
Indicaţii	Antibioticul de elecţie pentru: pacienţii alergici la penicilină şi endocardită streptococică sau enterococică, endocardită stafilococică meticilin-rezistentă, endocardită cu germeni grampozitivi betalactam-rezistenţi; fl 500, 1000 mg
Doza pentru adulţi	30 mg/kg i.v./zi, în 2 doze, la paciente cu funcţie renală bună (Clearence Creatinină > 60 ml/min); 15 mg/kg i.v./zi, în 1 doză, la paciente cu Clearence Creatinină 40 - 60 ml/min; la intervale mai mari sub monitorizarea nivelului seric la Clearence Creatinină < 40 ml/min; a nu se depăşi doza maximă 2 g/zi decât dacă nivelul seric este monitorizat şi doza este ajustată pentru atingerea nivelului maxim de 30 - 45 mcg/ml după 1 oră de la terminarea perfuziei
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Eritem şi reacţii anafilactice pot apărea atunci când

	se administrează cu anestezice; Administrată simultan cu aminoglicozide le poate crește riscul de nefrotoxicitate, crește blocada neuro-muscular la asocierea de miorelaxante nedepolarizante
Sarcină și alăptare	Categoria C - siguranță incertă a utilizării în sarcină; nu sunt date în alăptare
Atenție!	Precauție în insuficiența renală și neutropenie; hipotensiune la administrarea rapidă Doza trebuie administrată în decurs de 2 ore pev. Durata tratamentului (săptămâni): 4 în EI penicilin-sensibilă și 4 - 6 în caz de EI enterococică, stafilococică, sau GVPM

ANEXA 12

```
 ____________________________________________________________________________
| Sarcina multiplă                                                           |
|____________________________________________________________________________|
```

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
  3.1 Etapele procesului de elaborare
  3.2 Principii
  3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare și diagnostic
  5.1 Diagnosticul sarcinii multiple
  5.2 Diagnosticul complicaţiilor
6 Conduită
  6.1 Conduita în ameninţarea de naștere prematură
  6.2 Conduita în cazul complicaţiilor
      6.2.1 Sindromul transfuzor-transfuzat
      6.2.2 Moartea fetală in utero
      6.2.3 Sarcinile monoamniotice
      6.2.4 Geamăn acardiac
      6.2.5 Nașterea întârziată a geamănului B după avortul geamănului A
  6.3 Naștere
  6.4 Conduita în cazul nașterii pe cale vaginală
7 Urmărire și monitorizare
  7.1 Monitorizarea sarcinii multiple necomplicate
  7.2 Monitorizarea complicaţiilor sarcinii multiple
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
  12.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
  12.2 Medicamente menţionate în ghid și utilizate în cazul sarcinii multiple
  12.3 Testul non-stress

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi și de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
Profesor Dr. Gh. Peltecu, preşedinte
Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar
Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
Profesor Dr. V. Tica, preşedinte
Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
Profesor Dr. F. Stamatian, preşedinte
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Scriitor
Dr. Mircea Gabriel Preda

Membri
Dr. Dorina Codreanu
Dr. Beatrice Grigoraş-Vultur

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Profesor Dr. Dimitrie Nanu

Abrevieri

AC	circumferinţa abdominală
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
Ao	aortă
ATI	anestezie terapie intensivă
BPD	diametrul biparietal
bpm	bătăi pe minut
CID	coagulare intravasculară diseminată
cm	centimetri
cp	comprimate
cps	capsule
FE	fracţie de ejecţie
FIV	fertilizare în vitro
fl	flacoane
FL	lungimea femurului (femur lenght)
g	grame
hCG	human chorionic gonadothropin (gonadotropină corionică umană)
HGP 3-4	hemoragiile genitale în periodul 3 şi 4
im	intramuscular
IR	indice de rezistenţă
iv	intravenos
mcg	milicentrigrame
mg	miligrame
min	minut
ml	mililitru
MoM	multiplu de mediană
MSP	Ministerul Sănătăţii Publice
mUI	miliunităţi internaţionale
OG	obstetrică-ginecologie
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
PAPP-A	proteina plasmatică A asociată sarcinii (pregnancy associated plasma protein A)

pev	perfuzie endovenoasă
pic	picături
po	per oral
RCIU	retard de creştere intrauterină
Rh	Rhesus
RPcM	ruptura precoce de membrane
RPpM	ruptura prematură de membrane
s.a.	săptămâni de amenoree
SGB	Streptococ de grup B
TORCH	Toxoplasma; Rubeolă; Citomegalovirus; Herpes
UI	unităţi internaţionale
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)
VS	ventricul stâng

1 INTRODUCERE

Odată cu apariţia reproducerii umane asistate şi a creşterii vârstei de procreare, incidenţa sarcinilor multiple a crescut cu 50 - 60% în cazul sarcinilor gemelare şi de 4 - 7 ori în cazul sarcinilor cu tripleţi în ultimii 20 de ani, având totodată un risc crescut de naştere prematură şi de complicaţii ale naşterii (2).

Incidenţa este:

- Sarcinile gemelare 1 - 1,5% din care:
  - Sarcinile gemelare dizigotice 0,8%
  - Sarcinile gemelare monozigotice 0,4%
  - Gemenii conjugaţi 1/50000
- Sarcinile cu tripleţi 1/570 (1)
- Multe aspecte ale sarcinii multiple nu pot fi extrapolate pornind de la sarcina unică. De aceea, este nevoie de un ghid clinic special privind aceste sarcini cu risc (3).

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema conduitei în sarcina multiplă este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema conduitei în sarcina multiplă precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale managementului particularizat unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în sarcina multiplă se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicină de familie, ATI, neonatologie) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sibiu în perioada 30 noiembrie - 2 decembrie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 2 decembrie 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema "Sarcina multiplă" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                  5.1 Diagnosticul sarcinii multiple

Standard        | Medicul trebuie să stabilească precoce (în              B
                | Trimestrul I) diagnosticul de sarcină multiplă.
Argumentare       Diagnosticul precoce de sarcină multiplă asigură o    | III
                  bună îngrijire și un bun prognostic. Diagnosticul     |
                  tardiv, în trimestrul III, sau în travaliu, anulează  |
                  orice oportunitate de tratament preventiv.            |
                  Actualmente, peste 90% din sarcinile multiple sunt    |
                  diagnosticate antenatal. (4)                          |

Standard        | Medicul trebuie să stabilească diagnosticul de          A
                | sarcină multiplă pe baza:
                | - anamnezei
                | - a examenului clinic obstetrical
                |   și
                | - a examenului ecografic obstetrical
Argumentare       Examenul ecografic obstetrical este cel mai fiabil    | Ia
                  examen în stabilirea diagnosticului de sarcină        |
                  multiplă. Anamneza și examenul clinic obstetrical au  |
                  valoare îndeosebi în trimestrul III la o gravidă, sau |
                  în travaliu la o parturientă a cărei sarcină nu a     |
                  fost dispensarizată. (2)                              |

Standard        | Medicul trebuie să urmărească următoarele elemente în   B
```

| anamneza unei gravide:
| - istoric familial sau personal de sarcină multiplă
| - tratament pentru sterilitate:
| - stimularea ovulației
| sau
| - FIV
| - vârsta crescută
| - paritate înaltă

Argumentare	Toate sunt factori favorizanți în apariția unei sarcini multiple. (2)	III
Standard	În examinarea unei gravide cu sarcină multiplă în trimestrul II, medicul trebuie să obiectiveze următoarele elemente: - fundul uterin ascensionat cu mai mult de 5 cm față de cât ar trebui să fie corespunzător vârstei gestaționale și - palparea a mai mult de 2 poli fetali și - auscultarea a cel puțin 2 focare cardiace fetale independente cu ritm diferit prin cel puțin 10 - 15 bpm	B
Argumentare	Acestea sunt elementele clinice de diagnostic ale unei sarcini multiple. (2)	IIa
Standard	La găsirea unui uter mai mare decât vârsta gestațională calculată, medicul trebuie să efectueze diagnosticul diferențial al sarcinii multiple cu: - vezica urinară în plenitudine - sarcină cu ultima menstruație datată greșit - hidramnios - mola hidatiformă - fibrom uterin - masă anexială - macrosomie	B
Argumentare	În lipsa unui ecograf disponibil și a rezultatelor ecografiilor obstetricale efectuate anterior în sarcina actuală, pentru medic, anamneza și examenul clinic sunt singurele elemente ajutătoare în stabilirea unui diagnostic și adoptarea unei decizii rapide. (2)	III
Standard	Medicul trebuie să indice examenul ecografic obstetrical într-o sarcină multiplă.	B
Argumentare	Pentru a obiectiva următoarele elemente: - stabili diagnosticul pozitiv de sarcină multiplă la 6 - 9 s.a. - determina corionicitatea, amnionicitatea la 9 - 13 s.a. - aprecia dimensiunile translucenței nuchale între 11 - 14 s.a. - preciza diagnosticul complicațiilor în trimestrul II și III: - RCIU - discordanța în creșterea feților - sindromul transfuzor-transfuzat - anomaliile fetale - aprecia dimensiunile pliului nuchal în trimestrul II la 20 - 24 s.a. - efectua velocimetria Doppler pe arterele uterine la 20 - 24 s.a. - diagnostica malpozițiile fetale în trimestrul III - monitoriza sarcina prin biometrie fetală mai ales în trimestrul III - măsura lungimea colului uterin după 20 s.a. - efectua velocimetria Doppler pe arterele ombilicale, cerebrale medii, de la 28 - 30 s.a. Stabilirea corionicității, diagnosticul anomaliilor fetale și diagnosticul precoce al complicațiilor sunt printre cele mai importante elemente în urmărirea unei sarcini multiple. (2)	III

5.2 Diagnosticul complicațiilor

Standard	Medicul trebuie să efectueze demersurile diagnostice pentru sindromul Vanishing twin (geamănul dispărut) - în cazul apariției în primul trimestru de sarcină, a unei mici sângerări la o gravidă diagnosticată anterior cu sarcină multiplă.	C
Argumentare	Diagnosticul sindromului Vanishing twin este dat de constatarea ecografică în primul trimestru de sarcină a transformării unei sarcini gemelare diagnosticate ecografic anterior, într-o sarcină unică, gravida relatând eventual o ușoară metroragie. În 20% din sarcinile multiple apare acest fenomen, fără repercusiuni asupra mersului ulterior al sarcinii. (2) O ecografie ulterioară confirmă diagnosticul prin dispariția unuia dintre embrioni sau oprirea sa în evoluție.	IV
Standard	Medicul trebuie să efectueze demersurile diagnostice pentru sindromul transfuzat-transfuzor - prin căutarea următoarelor criterii de diagnostic: - feți de același sex,	B

	- placenta monocorială, - poli/oligoamnios, - diferența în greutatea estimată a celor doi feți > 20%, - vezica urinară destinsă a transfuzatului și absentă a donorului (transfuzorului) - hidropsul fătului receptor (1)	
Argumentare	Deși incidența este mică - 5 - 10% din sarcinile monocorionice, mortalitatea fetală datorată sindromului transfuzat-transfuzor reprezintă aproximativ 15% din mortalitatea fetală generată de sarcinile multiple. (2)	IIa
Standard	Medicul trebuie să efectueze demersurile diagnostice pentru RCIU al unuia din feți, pe baza următorilor parametri: - diferența în circumferința abdominală > 20 mm - diferența în greutatea fetală estimată bazată pe DBP și CA sau LF și CA mai mare de 20% (1)	B
Argumentare	În sarcinile monocorionice RCIU se datorează sindromului transfuzat-transfuzor; iar în sarcinile dicorionice unui potențial genetic diferit sau unei placente implantate suboptimal cu insuficiență placentară. Dacă apare devreme în trimestrul II, RCIU este simetric cu risc crescut de malformații fetale. Dacă apare în trimestrul III, RCIU este asimetric. (2)	IIa
Standard	Medicul trebuie să precizeze diagnosticul de monoamnionicitate pe baza următoarelor criterii ecografice: - înnodarea cordoanelor ombilicale - absența membranei despărțitoare, - feți de același sex, - feți cu mișcări libere în toată cavitatea uterină, - lichid amniotic în cantitate corespunzătoare fiecărui făt (1)	B
Argumentare	Deși incidența este de doar 1% din sarcinile gemelare, mortalitatea este > 50% datorită înnodării cordoanelor, prematurității și anomaliilor congenitale. (1)	IIa
Standard	Medicul trebuie să informeze gravida asupra riscurilor materno-fetale crescute față de o sarcină monofetală.	C
Argumentare	Sarcina multiplă fiind o sarcină cu risc este nevoie ca gravida să ia la cunoștință pe baza unui consimțământ informat despre riscurile crescute ce pot apărea în cadrul unei asemenea sarcini și în ce proporție: - naștere prematură - risc x 6 - eclampsie - risc x 4 - preeclampsie - risc x 3 - RCIU - risc x 3 - anemie - risc x 2 - hemoragie antepartum - risc x 2 - hemoragie postpartum - risc x 2 - operație cezariană - risc x 2 (3)	IV

6 CONDUITĂ

6.1 Conduita în amenințarea de naștere prematură

Standard	Medicul trebuie: - să prevină nașterea prematură - să identifice suferința fetală - să elimine traumatismul fetal la naștere	B
Argumentare	Toate măsurile luate pentru a asigura aceste obiective îmbunătățesc prognosticul fetal în sarcina multiplă. (2)	III
Recomandare	Se recomandă ca medicul să nu indice de rutină: - repausul la pat în regim de spital - cerclajul cervical profilactic - tratamentul tocolitic profilactic	A
Argumentare	Repausul la pat în regim de spital, tratamentul tocolitic profilactic și cerclajul cervical, în afara cazurilor de incompetență cervicală dovedită, nu aduc vreun beneficiu în prelungirea sarcinii, a creșterii greutății fetale la naștere sau a scăderii mortalității neonatale. (1)	Ia
Standard	În situația unei amenințări sau iminențe de naștere prematură medicul trebuie să instituie de urgență următoarele măsuri: - repaus la pat - tocoliză	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice unul sau o asociere din următoarele tocolitice: 1. Blocantele de calciu - nifedipinum	A
Argumentare	Sunt preferate de primă intenție în tocoliza, în cazul sarcinilor multiple datorită ratei scăzute a efectelor adverse cardiovasculare (7). Se pot asocia cu atosibanum-ul.	Ia

	2. Beta-mimeticele	B
Argumentare	În cazul administrării beta-mimeticelor în perfuzie, datorită volumului sanguin crescut din sarcinile multiple, există un risc crescut de complicaţii cardiovasculare şi mai ales de edem pulmonar acut, de aceea, acestea trebuie administrate cu prudenţă. Se continuă după dispariţia simptomatologiei cu tratament de întreţinere pe cale orală. (8)	IIa
	3. Atosibanum	B
Argumentare	Atosibanum-ul determină o frecvenţă scăzută a tahicardiei materne şi a complicaţiilor cardio-vasculare, fiind mai bine tolerat şi de către făt, eficacitatea fiind identică cu a beta-mimeticelor. (5)	IIa
	4. Magnesii sulfas	C
Argumentare	Magnesii sulfas administrat cu cel mult 24 de ore înainte de naşterea prematură în sarcinile mai mici de 30 săptămâni de amenoree, reduce complicaţiile cerebrale ale fătului; pe termen lung, însă, asociat cu repausul prelungit la pat, creşte riscul de osteoporoză şi fracturi patologice de calcaneu. (15)	III
	5. Indometacinum	A
Argumentare	Medicul trebuie să-l administreze mai ales în hidramnios unde este de elecţie, dar nu mai mult de 48 - 72 de ore, în sarcini mai mici de 32 săptămâni de amenoree. (16) S-au constatat următoarele reacţii adverse: oligoamnios, moarte in utero sau închiderea prematură a canalului arterial, de aceea nu se administrează pe o durată mai lungă de 72 de ore sau după 32 de săptămâni de amenoree.	Ia
Standard	În ameninţarea de naştere prematură, medicul trebuie să administreze corticosteroizi în aceeaşi doză ca în sarcinile cu făt unic: - Betamethasonum 2 doze câte 12 mg i.m. la 24 de ore interval sau - Dexamethasonum 4 doze a 6 mg i.m. la 12 ore interval (17 - 18)	A
Argumentare	Conform studiilor efectuate până în prezent corticosteroizii nu cresc riscul matern de corioamniotită sau sepsis puerperal şi reduc riscul fetal de detresă respiratorie, hemoragie cerebrală, enterocolită necrozantă, septicemie, deces.	Ia
Standard	Medicul trebuie să indice în cazul RPpM sau RPcM, profilaxie cu antibiotice în cazul în care apar oricare din următoarele condiţii: (13) - vârsta gestaţională sub 37 săptămâni de amenoree - interval > 12 ore de la ruperea membranelor - febră > 38 °C - culturi din vagin pozitive pentru SGB - bacteriurie cu SGB în cursul actualei sarcini - antecedente de nou-născuţi cu infecţie cu SGB	A
Argumentare	Utilizarea antibioticelor în primele trei cazuri este asociată cu scăderea semnificativă a corioamniotitei, a infecţiilor neo-natale şi a anomaliilor cerebrale ale nou-născuţilor. (15) În ceea ce priveşte ultimele trei situaţii, există o suspiciune foarte mare a infecţiei cu SBG, iar antibioterapia are rolul de a preveni complicaţiile infecţiei cu SBG ale nou-născutului.	Ia
> Recomandare	În cazul rupturii membranelor amniotice (în condiţiile menţionate anterior) se recomandă medicului să indice profilaxia corioamniotitei cu: (9 - 13) - Ampicillinum 2 g i.v. la 12 ore, timp de 48 h apoi - Amoxicillinum 500 mg p.o. de 3 ori/zi timp de 5 zile sau - Erythromycinum 250 mg i.m. sau i.v. la 6 ore (12, 15)	A
Argumentare	Antibioticele menţionate anterior sunt cele mai eficace în cazul infecţiilor cu SBG, şi au riscurile cele mai scăzute. Eritromicina se administrează în caz de alergie la ampicilină. (12, 15)	Ia
	6.2 Conduita în cazul complicaţiilor	
	6.2.1 Sindromul transfuzor-transfuzat	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice una din următoarele variante de tratament cu următoarele şanse de supravieţuire: - conservator cu supraveghere ecografică şi test non-stress - 0 - 30% - amniocentează în caz de polihidramnios - 64% ambii; 74% cel puţin unul dintre feţi - septostomie - efectuarea unui orificiu de mici	B

	dimensiuni la nivelul membranei amniotice despărţitoare - 83% cel puţin unul - fotocoagulare laser a anastomozelor placentare - 73% - diatermia bipolară cu ocluzia cordonului ombilical al fătului donor - naşterea electivă (1)	
Argumentare	Deşi este cel mai uşor de efectuat, amniocenteza are cel mai prost prognostic dintre variantele de tratament, la ora actuală cele mai bune rezultate obţinându-se prin fotocoagularea laser sau septostomie. (1)	III
	6.2.2 Moartea fetală in utero	
Standard	Medicul trebuie să finalizeze sarcina prin operaţie cezariană de urgenţă în cazul în care în urma monitorizării fetale sau imediat după moartea primului făt, se constată o suferinţa fetală la fătul supravieţuitor, în sarcinile monocorionice.	B
Argumentare	S-a constatat că în cazul sarcinilor monocorionice, odată cu moartea primului făt se produce, în cele mai multe cazuri, o hemoragie acută de la geamănul supravieţuitor la cel mort prin intermediul anastomozelor placentare, aceasta explicând rata mare de deces, sau de sechele neurologice a celui de-al doilea făt. (1)	IIa
	6.2.3 Sarcinile monoamniotice	
Recomandare	În cazul sarcinilor monoamniotice se recomandă medicului: - să indice internarea gravidei de la 24 de săptămâni de amenoree într-o maternitate de gradul III şi - să indice administrarea de corticosteroizi antenatal şi - să indice finalizarea sarcinii la 32 - 33 săptămâni de amenoree, prin operaţie cezariană electivă	C
Argumentare	Prin practicarea operaţiei cezariene la 32 - 33 săptămâni de amenoree în sarcinile monoamniotice s-a constatat o reducere a mortalităţii perinatale. (6) În aceste situaţii, rata mortalităţii creşte după această vârstă gestaţională prin mărirea riscului de înnodare a cordoanelor ombilicale.	IV
	6.2.4 Geamăn acardiac	
Recomandare	Dacă s-a diagnosticat prezenţa unui geamăn acardiac, se recomandă ca medicul să practice: - monitorizare maternofetală - naşterea electivă sau - ligaturarea fetoscopică sub ghidaj ecografic a cordonului ombilical	C
Argumentare	Ligaturarea selectivă este cea mai bună opţiune, din păcate dificil de realizat; necesită experienţă în efectuarea unor astfel de proceduri, având un risc crescut de avort. (1)	IV
	6.2.5 Naşterea întârziată a geamănului B după avortul geamănului A	
Opţiune	Medicul poate realiza naşterea întârziată a geamănului B după avortul geamănului A prin triada: - cerclaj cervical - tocoliză şi - antibioticoterapie	C
Argumentare	Prin această combinaţie s-au raportat cazuri de prelungire a sarcinii cu naşterea celui de-al doilea făt aproape de termen. Această atitudine este posibilă numai în cazul sarcinilor biamniotice bicorionice. (2)	IV
	6.3 Naşterea	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să finalizeze sarcina prin operaţie cezariană în următoarele cazuri: - Sarcinile monoamniotice - Gemenii conjugaţi - Fătul A în prezentaţie cefalică şi fătul B în prezentaţie non-cefalică, dacă feţii au mai puţin de 1500 g şi/sau sarcina este mai mică de 34 de săptămâni de amenoree - Fătul A în prezentaţie non-cefalică (pelviană sau transversă) - Mai mult de trei feţi - Indicaţiile valabile şi în cazul sarcinii unice	B
Argumentare	În timpul travaliului şi mai ales al expulziei există riscul crescut de acroşare, coliziune, impacţie, compacţie şi de înnodare a cordoanelor ombilicale. (1) Pasajul feţilor conjugaţi prin canalul obstetrical este dificil şi riscant. (1) Analizând datele obţinute din studiile clinice s-a observat o incidenţă crescută a traumatismului fetal	III

	și o creștere a morbidității și mortalității neonatale la nașterea acestor feți pe cale vaginală (1). Dacă feții au între 1500 - 4000 g nașterea pe cale vaginală este asociată cu un prognostic fetal mai bun decât în cazul operației cezariene. (1) Medicul poate să decidă în funcție de condițiile obstetricale și medicale individuale o altă atitudine, decât cea chirurgicală Creșterea mortalității neonatale în nașterea pe cale vaginală datorită riscului crescut de acroșare în situația fătul A în prezentație non-cefalică. (3) Datorită dificultății de efectuare a manevrelor obstetricale și a riscurilor crescute de traumatism fetal în cazul existenței a mai mult de trei feți. (4)	
	6.4 Conduita în cazul nașterii pe cale vaginală	
Standard	La debutul travaliului medicul trebuie să precizeze un diagnostic al prezentației fiecărui făt și al factorilor de risc materno-fetali.	B
Argumentare	Precizarea prezentației feților este obligatorie pentru desemnarea căii de naștere (1).	IIa
Recomandare	În cazul sarcinilor gemelare se recomandă medicului alegerea căii vaginale atunci când nu există contraindicații absolute.	B
Argumentare	În aceste cazuri nașterea vaginală este asociată cu un prognostic materno-fetal mai bun decât operația cezariană. (1)	III
Opțiune	Medicul poate solicita medicului ATI, analgezia peridurală mai ales dacă al doilea făt este în prezentație non-cefalică și există posibilitatea efectuării unei manevre obstetricale.	C
Argumentare	Prin relaxarea uterină și analgezia pe care o asigură, peridurala favorizează versiunea internă. (1)	IV
Opțiune	Medicul poate indica: - utilizarea perfuziei ocitocice în cazul hipokineziilor uterine - utilizarea unei forme de analgezie în caz de manevre obstetricale	B
Argumentare	Studiile clinice au relevat că nu există un risc semnificativ statistic crescut de ruptură uterină în cazul utilizării perfuziei ocitocice. (1)	III
Recomandare	În cazul în care ambii feți sunt în prezentație craniană se recomandă medicului să scurteze intervalul de naștere între cei doi feți prin amniotomie și indicarea unei augmentări a dinamicii uterine prin perfuzie cu oxytocinum.	B
Argumentare	Prelungirea peste 30 de minute a intervalului între nașteri se corelează cu scăderea scorului Apgar al celui de-al doilea făt. (1)	III
Recomandare	Se recomandă medicului, dacă geamănul B este în prezentație pelviană, a se efectua cât mai rapid nașterea prin augmentarea perfuziei ocitocice sau operație cezariană în caz de status fetal incert.	E
Recomandare	Se recomandă medicului, dacă geamănul B este în prezentație transversă, a se tenta cât mai rapid nașterea prin: - versiune cefalică externă - operație cezariană - versiune internă cu marea extracție pelviană	E
Argumentare	Scurtarea intervalului intre nașteri ameliorează prognosticul celui de-al doilea geamăn. (1)	
Opțiune	În cazul în care geamănul B este în prezentație cefalică și expulzia sa se prelungește medicul poate să efectueze una din următoarele intervenții obstetricale: - aplicație de forceps - aplicație de vacuum extractor - operație cezariană	B
Argumentare	S-a constatat că odată cu prelungirea intervalului de naștere dintre feți, scade pH-ul sanguin al celui de-al doilea făt, proporțional cu mărimea timpului scurs. (1)	III
Standard	Medicul trebuie să prevină și să trateze hemoragia din post-partum prin indicarea de oxytocinum sau methylergometrinum în perioada a treia a nașterii.	A
Argumentare	În sarcinile multiple, datorită distensiei exagerate a uterului, miometrul nu mai are capacitatea de a se contracta eficient și accidentele de tipul hemoragiei în postpartum prin atonie uterină sunt foarte frecvente. (1)	Ia
> Standard	În caz de eșec medicul poate indica asocierea celor două sau utilizarea misoprostolum sublingual sau intrarectal.	A
> Argumentare	Administrarea asociată de methylergometrinum și	Ia

	oxytocinum este mai eficientă în combaterea HGP 3-4 (19 - 21) decât administrarea lor separată. Misoprostolum în doze mari determină contracţia tetanică a uterului şi permite obţinerea unui efect rapid. (21 - 23)	

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

	7.1 Monitorizarea sarcinii multiple necomplicate	
Recomandare	Consultaţiile prenatale la medic se recomandă a fi efectuate: - până la 20 de săptămâni de amenoree la intervale de câte 4 săptămâni - după 20 de săptămâni de amenoree la intervale de câte 2 săptămâni - după 32 de săptămâni de amenoree, săptămânal	B
Argumentare	Sunt intervalele optime pentru monitorizarea unei sarcini multiple pentru ca medicul să surprindă în timp util eventualele complicaţii ce pot apărea în cursul sarcinii. (1)	III
Recomandare	Cu ocazia primei consultaţii prenatale se recomandă medicului să vizeze următoarele obiective: - diagnosticul ecografic al sarcinii multiple - efectuarea bilanţului complet conform normelor MSP	E
Standard	Cu ocazia consultaţiei de la 10 - 14 săptămâni de amenoree medicul trebuie să indice examenul ecografic obstetrical.	B

Argumentare	Examenul ecografic obstetrical permite la această vârstă gestaţională:
	- verificarea diagnosticului de sarcină multiplă
	- determinarea corionicităţii
	- măsurarea translucenţei nuchale: (1)
	  - folositoare pentru identificarea sarcinilor cu risc crescut de aneuploidie
	  - un semn precoce de apariţie a sindromului transfuzat-transfuzor
		IIa

Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea testului integrat gravidelor cu vârsta mai mare de 32 de ani şi celor cu antecedente familiale de maladii genetice, sau cosanguinitate.	B
Argumentare	Testul integrat (măsurarea translucenţei nuchale şi a beta-hCG + PAPP-A, la 11 - 13 săptămâni şi 6 zile de amenoree s-a dovedit cel mai fidel în diagnosticarea sarcinilor cu risc de aneuploidie. (4) alfa-fetoproteina serică maternă crescută peste 4 - 5 MoM (multipli de mediană) are un rol predictiv în depistarea defectelor de tub neural. (1)	III
Opţiune	Medicul poate să indice amniocenteza în următoarele cazuri: - valori ale testului integrat, triplului test sau cvadruplului test ce indică un risc crescut de maladii genetice - depistarea la ecografia de morfologie fetală din al doilea trimestru de sarcină, a unor anomalii fetale - cosanguinitate - vârsta părinţilor peste 32 de ani	C
Argumentare	În sarcinile monocorionice riscul de anomalii genetice este identic cu cel din sarcinile cu făt unic, pe când în sarcinile dicorionice este dublu, având în vedere că sunt doi feţi fiecare cu factor de risc independent. (1) De asemenea, în sarcinile monocorionice riscul de malformaţii este mult crescut faţă de sarcinile unice, deoarece a existat un eveniment potenţial teratogen ce a dus la apariţia sarcinii monocorionice. Pe ansamblu, riscul unei gravide de 32 de ani cu sarcină gemelară de a avea un copil cu sindrom Down este echivalent cu al unei gravide de 35 de ani cu sarcina unică. (1) Riscul de avort este 1 - 2% peste riscul de avort spontan conform vârstei gestaţionale.	IV
Standard	Între 20 şi 24 de săptămâni de amenoree medicul trebuie să indice efectuarea examenului ecografic obstetrical pentru aprecierea morfologiei fetale.	C
Argumentare	Examenul ecografic obstetrical permite la această vârstă gestaţională evaluarea amănunţită a morfologiei feţilor şi descrierea eventualelor malformaţii ale acestora. (1)	IV
Standard	La fiecare consultaţie prenatală din al treilea trimestru medicul trebuie să indice efectuarea examenului ecografic obstetrical cu măsurarea biometriilor fetale şi a lungimii colului uterin.	B
Argumentare	Creşterea fetală este similară cu cea din sarcinile unice până la 30 - 32 de săptămâni de amenoree; lungimea corpului şi circumferinţa capului rămân concordante cu cele din sarcinile monofetale până la	III

	finalul sarcinii. (1)	
	Examinarea ecografică obstetricală permite depistarea precoce a sindromului transfuzat-transfuzor, a RCIU, precum şi a riscului crescut de naştere prematură (lungimea colului uterin < 2,5 cm şi pâlnierea orificiului intern cu mai mult de 0,5 cm). (1)	
Opţiune	După 28 - 30 de săptămâni de amenoree medicul poate să indice efectuarea săptămânală a testului non-stress.	B
Argumentare	Este o investigaţie cu costuri mici, uşor de efectuat şi cu o bună valoare predictivă. Valabilitatea sa este de o săptămână. (1)	III
Standard	Dacă examinarea ecografică demonstrează o creştere fetală discordantă sau testul non-stress este echivoc sau areactiv, medicul trebuie să indice efectuarea unei ecografii Doppler cu velocimetria arterei ombilicale şi a arterei cerebrale medii.	B
Argumentare	Testul non-stress şi velocimetria Doppler cu măsurarea fluxurilor pe arteră ombilicală sunt testele cu valoarea predictivă cea mai mare în privinţa suferinţei fetale şi insuficienţei placentare. Dacă IR a arterei ombilicale este peste 0,6 se măsoară şi IR al arterei cerebrale medii. (2)	III
	7.2 Monitorizarea complicaţiilor sarcinii multiple	

Recomandare	Se recomandă medicului să urmărească următorii parametri predictivi pentru travaliul prematur:
	- lungimea colului uterin sub 2,5 cm:
	  - la 24 săptămâni de amenoree în cazul sarcinilor gemelare şi
	  - la 20 de săptămâni de amenoree în cazul sarcinilor cu tripleţi
		B

Argumentare	Pentru a nu fi luat prin surprindere de un travaliu prematur. (1)	III
Opţiune	Medicul poate indica determinarea nivelului de fibronectina fetală.	E
Argumentare	Nivelul crescut al fibronectinei la 28 săptămâni de amenoree este predictiv pentru travaliul prematur.	
Standard	În situaţia prezenţei sindromului transfuzor-transfuzat, RCIU, a geamănului acardiac, a sarcinii monoamniotice, medicul trebuie să indice, începând cu împlinirea a 28 săptămâni de amenoree, efectuarea bisăptămânală a unui test non-stress şi a velocimetriei Doppler cu măsurarea fluxurilor pe artera ombilicală şi artera cerebrală medie.	B
Argumentare	S-a constatat că acestea au cea mai bună valoare predictivă în ceea ce priveşte evoluţia pe termen scurt a sarcinii. (1)	III
Recomandare	În cazul morţii in utero a unuia din feţi, în cazul sarcinilor dicorionice, se recomandă medicului: - să indice monitorizarea materno-fetală prin test non-stress şi velocimetrie Doppler săptămânal - să urmărească coagulograma maternă săptămânal	B
Argumentare	În cazul sarcinilor dicorionice, spre deosebire de cele monocorionice nu există riscul de transfuzie interfetală cu anemierea fătului supravieţuitor şi atunci se poate supraveghea în continuare sarcina, fără a se interveni de urgenţă. Procentul de CID matern este mult mai scăzut decât în sarcinile cu feţi unici. (1)	III

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul sarcinii multiple, să îşi redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Sarcina multiplă trebuie dispensarizată de medicul de specialitate obstetrică-ginecologie şi nu de către medicul de familie.	B
Argumentare	Deoarece sarcina multiplă este o sarcină cu risc. (1)	IIa
Standard	Medicul trebuie să indice transferul într-o maternitate de nivel III a gravidei cu sarcină multiplă dacă aceasta este complicată prin: - creştere discordantă, - RCIU, - sindromul transfuzat-transfuzor, - moartea in utero al unuia dintre feţi, - sarcina multiplă monoamniotică	E
Argumentare	Într-o maternitate de nivel III poate fi asigurat tratamentul corespunzător (1).	
Standard	Medicul trebuie să indice ca gravidele cu sarcină multiplă având vârsta gestaţională mai mare de 34 de săptămâni de amenoree să nască într-o maternitate de	B

	nivel II sau III.	
Argumentare	Datorită complicaţiilor atât materne cât şi fetale ce pot apare oricând, atât în timpul travaliului cât şi postpartum sau în perioada neonatală, este nevoie de un personal calificat şi cu experienţă în domeniu, ca şi de o dotare corespunzătoare. (2)	IIa
Standard	Medicul trebuie să indice ca gravidele cu sarcină multiplă având vârsta gestaţională între 28 şi 34 de săptămâni de amenoree şi ameninţare de naştere prematură să fie internate în maternităţi de nivel III.	B
Argumentare	Maternităţile de nivel III sunt dotate obligatoriu cu unităţi de terapie intensivă neonatală. (2)	IIa
Standard	Unitatea de nivel II sau III, trebuie să asigure în sala de naşteri disponibilitatea a cel puţin două cardiotocografe şi a unui ecograf pentru o eventuală versiune externă.	B
Argumentare	Este necesară monitorizarea simultană a ritmului cardiac al tuturor feţilor, iar versiunea externă se efectuează obligatoriu sub supraveghere ecografică. (1)	IIa
Standard	Medicul trebuie să informeze medicul ATI şi medicul neonatolog despre existenţa unei parturientă cu sarcina multiplă.	E
Argumentare	Există oricând posibilitatea unei cezariene de urgenţă, iar feţii au un risc crescut de protezare respiratorie faţă de cei proveniţi dintr-o sarcină unică.	
Standard	În momentul naşterii, în sala de naşteri trebuie să existe: - doi medici obstetricieni, din care cel puţin unul antrenat în efectuarea manevrelor obstetricale - minim un medic neonatolog şi - un medic ATI - o moaşă - o asistentă ATI - o asistentă a secţiei de neonatologie - o infirmieră	B
Argumentare	Naşterea unei sarcini multiple este o naştere cu risc, de aceea este nevoie de acest personal pentru a asigura bunul mers al naşterii, ca şi intervenţia promptă în cazul apariţiei unor complicaţii. (1)	IIa

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. John E. Turrentine, MD - Clinical Protocols in Obstetrics and Gynecology - second edition 2003 The Parthenon Publishing Group pg. 327, 332 - 333l
2. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births-Blondel B, Kaminski M, - Semin Perinatol. 2002 Aug; 26 (4):239-49
3. Management of Twin Pregnancies (Part I) 2000. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html

Evaluare şi diagnostic

1. Management of Twin Pregnancies (Part I) 2000. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html
2. Williams Obstetrics 21st Edition, 2001; cap. Multifetal Pregnancy; pg. 765 - 810
3. Management of Twin Pregnancies 2003 - British Columbia Reproductive Care Program www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html
4. Danforth's Obstetrics and Gynecology sixth edition, 1990; cap. Multiple pregnancy; pg. 381 - 402

Conduită

1. Management of Twin Pregnancies (Part I) 2000. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html
2. Management of Twin Pregnancies 2003 - British Columbia Reproductive Care Program www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html
3. Danforth's Obstetrics and Gynecology sixth edition,1990; cap. Multiple pregnancy; pg. 381 - 402
4. John E. Turrentine, MD - Clinical Protocols in Obstetrics and Gynecology - second edition 2003 The Parthenon Publishing Group pg. 327, 332 - 333l
5. Williams Obstetrics 21st Edition, 2001; cap. Multifetal Pregnancy; pg. 765 - 810
6. John E. Turrentine, MD - Clinical Protocols in Obstetrics and Gynecology - second edition 2003 The Parthenon Publishing Group pg. 332 - 333
7. Management of Twin Pregnancies 2003 - British Columbia Reproductive Care Program www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html

8. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labor. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study group - BJOG, 2001 Feb; 108 (2); 133-42
9. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies - Ezra Y, Shveiky D, Ophir E, Nadjari M - Acta Obstet Gynecol Scand, 2005 May; 84 (5); 432-5
10. King, J.F., Flenady, V.J., Papatsonis, D.N.M., Dekker, G.A., Carbonne, B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor (Cochrane Review) The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, (1), CD002255
11. Dodd, J.M., crowther, C.A., Dare, M.R., Middleton, P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour (Cochrane Review) The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006 Jan 25, (1), CD003927
12. Kenyon, SL, Taylor, DJ, Tarnow-Mordi, W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001; 357:979
13. Mercer, BM, Miodovnik, M, Thurnau, GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. JAMA 1997; 278:989
14. Morales, WJ, Angel, JL, O'Brien, WF, Knuppel, RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. Obstet Gynecol 1989; 73:721
15. Kenyon, S, Boulvain, M, Neilson, J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD001058
16. Walsh T, Grimes D, Frezieres R, Nelson A, Bernstein L, Coulson A, et al. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotics before insertion of intrauterine devices. IUD Study Group. Lancet 1998; 351:1005-1008 (Level I)
17. Murphy, D.J., Fowlie, P.W., McGuire, W. Obstetric issues in preterm birth. BMJ, volume 329, 02/10/2004
18. Crowther, C.A., Hiller, J.E., Doyle, L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review) The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002 (4), CD001060
19. King, J., Flenady, V., Cole, S., Thornton, S. Cyclo-oxygenaze (COX) inhibitors for treating preterm labour (Cochrane Review) The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005 Apr 18, (2), CD001992
20. Lee, BH, Stoll, BJ, McDonald, SA, Higgins, RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics 2006; 117:1503
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal Corticosteroids to Prevent Respiratory Distress Syndrome. Green-top Guideline No.7. London: RCOG; 2004
22. Allan J. Jacobs, Causes and treatment of postpartum hemorrhage, 2006 UpToDate, pag. 1 - 13
23. ACOG Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Ginecologists - Postpartum Hemorrhage, vol. 108, no. 4, oct. 2006, pag. 1039 - 1047
24. Mousa HA, Alfirevic Z, Treatment for primary postpartum haemorrhage, Cochrane Library 2006, vol. 4
25. Gulmezoglu AM, Forna F., Villar J., Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage, Cochrane Review Cochrane Database Syst Rev. 2004; (1):CD000494
26. Hofmeyr GJ, Walraven G, Gulmezoglu AM, Maholwana B, Alfirevic Z, Villar J, Misoprostol to treat postpartum haemorrhage: a systematic review, BJOG, 2005 May; 112 (5):547-53

Urmărire şi monitorizare

1. Management of Twin Pregnancies (Part I) 2000. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html
2. Williams Obstetrics 21st Edition, 2001; cap. Multifetal Pregnancy; pg. 765 - 810
3. SURUSS in perspective - Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Rudnicka A.- BJOG. 2004 Jun; 111 (6):521-31
4. Scanning for chorionicity: comparison between sonographers and perinatologists. Weisz B, Pandya P, Dave R, Jauniaux E-Prenat Diagn, 2005 Sep; 25 (9); 835-8

Aspecte administrative

1. British Columbia Reproductive Care Program. Obstetric Guideline 2A/march 2005. Preterm labour www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html
2. Management of Twin Pregnancies (Part I) 2000. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada www.gfmer.ch/Guidelines/Pregnancy_newborn/Multiple_pregnancy.html

ANEXE

12.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
12.2 Medicamente menţionate în ghid şi utilizate în cazul sarcinii multiple
12.3 Testul de non-stress

12.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.

Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

12.2 Medicamente menţionate în ghid şi utilizate în cazul sarcinii multiple

Numele medicamentului	NIFEDIPINUM
Indicaţii	Dihidropiridină, blocant al canalelor de calciu, vasodilatator arteriolar puternic, indicat ca tocolitic şi în tratamentul hipertensiunii induse de sarcină, reduce volumul şi masa VS, creşte FE (fracţia de ejecţie), întârzie necesitatea înlocuirii valvei Ao, în RAo severe cu funcţie normală a VS; cps 10 mg, cp 10 mg; Nifedipinum retard cp 20 mg; cp 30 mg
Doza pentru adulţi	Terapia vasodilatatoare: iniţial cps 10 mg x 3/zi sau cp 30 mg/zi sau cp 20 mg x 2/zi apoi necesită ajustarea dozelor la scăderea TA. Doza maximă 120 - 180 mg/zi. Doza în tocoliză: 20 mg nifedipinum per os; dacă persistă contracţiile sau modificările de col progresează medicul trebuie să mai administreze o doză de 20 mg la 30 de minute, urmată de câte 20 mg la 3 - 8 ore timp de 48 - 72 de ore, maxim 160 mg pe zi. După 72 de ore se trece la doza de întreţinere de 30 - 60 mg pe zi.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la nifedipinum, şoc cardiogenic, infarct acut de miocard.
Interacţiuni	Betablocante, opioide; alcoolul şi blocanţii H2 (Cimetidinum, Ranitidinum) le cresc biodisponibilitatea şi efectul; efect aditiv cu alte anti-HTA; poate creşte digoxin-emia şi scădea quinidin-emia; Phenobarbitalum, Fenytoinum şi Rifampicinum îi scad efectul.
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; compatibil cu alăptarea
Atenţie!	Cp de 10 mg poate determina hipotensiune severă

	maternă, cu posibila suferinţă fetală; poate favoriza apariţia edemelor membrelor inferioare, alterarea funcţiei hepatice sau renale; rar hepatită alergică. De evitat în sarcinile cu RCIU severă.

Numele medicamentului	ATOSIBANUM
Indicaţii	Atosibanum-ul este indicat pentru întârzierea iminenţei de naştere prematură la gravidele cu: - contracţii uterine regulate, cu durata de cel puţin 30 secunde, cu o frecvenţă de >/= 4 în 30 minute - dilataţie cervicală de 1 până la 3 cm (0 - 3 cm la nulipare) şi ştergere a colului uterin de >/= 50% - vârsta >/= 18 ani - vârsta sarcinii cuprinsă între 24 şi 33 de săptămâni de amenoree complete - frecvenţă normală a bătăilor cardiace fetale
Doza pentru adulţi	Atosibanum-ul se administrează intravenos în trei etape succesive: o doză iniţială (6,75 mg) în bolus utilizând 7,5 mg/ml soluţie injectabilă, urmată imediat de perfuzie continuă cu doze mari (perfuzie de încărcare cu viteza de 300 micrograme/minut) de Atosibanum 7,5 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă cu durata de trei ore, apoi de doze mai mici de Atosibanum 7,5 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă (perfuzii ulterioare cu viteza de 100 micrograme/minut) până la 45 ore. Durata tratamentului nu trebuie să depăşească 48 ore. Doza totală de Atosibanum administrată în decursul unui ciclu terapeutic complet nu trebuie să depăşească 330 mg substanţă activă.
Contraindicaţii	vârsta gestaţională mai mică de 24 sau mai mare de 33 de săptămâni de amenoree complete ruptură prematură de membrane la > 30 săptămâni de amenoree întârzierea creşterii intrauterine şi frecvenţă anormală a bătăilor cardiace fetale hemoragie uterină antepartum, care impune naştere imediată eclampsie sau preeclampsie severă, care impune naştere imediată moarte fetală intrauterină suspiciune de infecţie intrauterină placentă praevia dezlipire de placentă orice altă afecţiune a mamei sau fătului, în condiţiile căreia menţinerea sarcinii prezintă risc crescut hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
Interacţiuni	Nu au fost observate interacţiuni relevante clinic între Atosibanum şi betamethazonum şi labetalolum. Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile cu antibiotice, alcaloizii din ergot şi alte antihipertensive decât labetalolum.
Sarcina şi alăptare	Nu există date privind clasificarea medicamentului - Totuşi în studiile clinice efectuate cu Atosibanum nu au fost observate efecte asupra lactaţiei. S-a dovedit faptul că mici cantităţi de Atosibanum trec din plasmă în laptele femeilor care alăptează. Studiile de embriotoxicitate nu au evidenţiat efecte toxice ale Atosibanum-ului.
Atenţie!	Atosibanum-ul trebuie utilizat numai când naşterea prematură a fost diagnosticată la o vârstă gestaţională cuprinsă între 24 şi 33 săptămâni de amenoree complete.

Numele medicamentului	HEXOPRENALINUM
Indicaţii	Iminenţa de avort şi de naştere prematură.
Doza pentru adulţi	10 mg hexoprenalinum în bolus i.v. lent urmat de pev. (6 fiole hexoprenalinum i în 500 ml ser fiziologic - 10 pic./min şi se creşte ritmul cu 5 pic. la fiecare 10 minute) până când simptomatologia încetează sau alura ventriculară maternă ajunge la 120 bpm.
Contraindicaţii	Hexoprenalinum nu se administrează în caz de: hiperfuncţie tiroidiană, boli cardiace, mai ales inflamatorii ale miocardului, disfuncţii cardiace cu frecvenţă cardiacă mare şi anumite valvulopatii; boli severe hepatice şi renale, glaucom, hemoragii uterine severe (dezlipire prematură de placentă), infecţii uterine.
Interacţiuni	Hexoprenalinum poate interacţiona cu unele

	medicamente. Unele preparate antihipertensoare ca beta-blocantele reduc sau anulează efectul. Acţiunea medicamentelor antidiabetice este redusă. Hexoprenalinum nu se foloseşte împreună cu alcaloizi ergotaminici.
Sarcină şi alăptare	Categoria B Medicamentul nu se va folosi în timpul perioadei de alăptare.
Atenţie!	Se recomandă monitorizarea frecvenţei cardiace şi a tensiunii arteriale a mamei şi alura ventriculară a fătului în timpul folosirii de Hexoprenalinum. La pacienţii care prezintă o creştere marcată a frecvenţei cardiace (mai mult de 130/minut) şi în cazuri cu o scădere importantă a tensiunii arteriale, dozarea trebuie redusă, iar în cazurile care prezintă acuze majore, ca dispnee, angină pectorală, senzaţie de presiune toracică sau semne de insuficienţă cardiacă, trebuie imediat întrerupt. La gravide cu diabet zaharat se recomandă controlul metabolismului glucidic, deoarece Hexoprenalinum poate produce creşteri individuale variabile ale glicemiei. În timpul tratamentului cu Hexoprenalinum diureza este redusă şi trebuie avută în vedere posibilitatea formării de edeme. A se preveni orice aport excesiv de lichid, doza medie zilnică nu trebuie să depăşească 1500 ml. A se reduce aportul de sare. Se impune oprirea folosirii de Hexoprenalinum înainte de începerea anesteziei cu halothanum. În cazuri ce prezintă o rupturi a membranelor fetale şi o dilatare a colului uterin mai mult de 2 - 3 cm, şansele pentru folosirea cu succes a tratamentului tocolitic sunt mici.

Numele medicamentului	MAGNESII SULFAS
Indicaţii	Criza eclamptică Preeclampsie severă Edem cerebral Tulburări de irigaţie cerebrală Iminenţă de avort şi de naştere prematură Dezlipire de placentă normal inserată
Doza pentru adulţi	Se administrează 2 - 4 g i.v. în bolus sau perfuzie rapidă, 0,5 - 1 g/minut în 20 de minute; apoi perfuzie lentă 1 - 2 g/oră timp de 48 - 72 de ore. Protocol Pritchard: Doza iniţială de încărcare: 4 g (20 ml soluţie 20%) i.v. lent, în timp de 4 minute, urmată de: câte 5 g (10 ml soluţie 50%) injectabil intramuscular profund, în fiecare fesă. În cazul în care convulsiile persistă, după 15 min. de la administrarea dozei de încărcare se administrează din nou o doză de 2 g în decurs de 2 min. Doza de întreţinere: 5 g (10 ml soluţie 50%) i.m. la interval de 4 ore, alternativ. Protocol Sibai: Doza de încărcare: 6 g i.v. (60 ml soluţie 20%) în decurs de 20 minute. Doza de întreţinere: 2 - 3 g/oră i.v. În cazul reapariţiei convulsiilor se administrează 2 - 4 g bolus i.v. în decurs de 5 min. Timp de 24 ore de la ultima criză convulsivă: p.e.v. cu Magnesii sulfas 20% în ritmul 1 - 2 g/oră, timp de 24 ore de la ultima criză convulsivă sau câte 5 g injectabil intramuscular profund, în fiecare fesă urmată de o doză de întreţinere de 5 g intramuscular, la 4 ore. Recurenţe ale convulsiilor în timp ce pacienta se află sub tratament cu Magnesii sulfas: se recomandă administrarea unui nou bolus de Magnesii sulfas 20%, 2 g/15 - 20 minute i.v.
Contraindicaţii	Reacţii alergice anterioare Boala Addison Hepatită Miastenia gravis
Interacţiuni	Administrat împreună cu Nifedipinum accentuează blocada neuromusculară. Potenţează efectele hipnoticelor şi sedativelor. Accentuează efectul toxic al Ritodrinum-ului.
Sarcină	Categoria A - Traversează cu uşurinţă bariera fetoplacentară.
Atenţie!	Prudenţă în cazul disfuncţiilor renale.

	Condiţii de administrare: reflex patelar prezent, respiraţii > 12/min, diureză > 100 ml/4 ore. Reacţii adverse: transpiraţie, roşeaţă, căldură, scăderea TA, greţuri, vărsături, cefalee, tulburări vizuale, palpitaţii, slăbiciune musculară. Toxicitatea Mg: 8 - 10 mEq/l: dispariţia reflexelor osteotendinoase, 10 - 15 mEq/l: paralizie respiratorie, 20 - 25 mEq/l: stop cardiac.

Numele medicamentului	INDOMETACINUM
Indicaţii	Este un inhibitor puternic al sintezei prostaglandinelor, principalii mediatori ai inflamaţiei. Acţiunea lui se explică prin scăderea concentraţiei de prostaglandine la nivel periferic. Se administrează în iminenţa de avort şi de naştere prematură şi mai ales în hidramnios, unde este de elecţie.
Doze	100 mg iniţial, apoi 50 mg la 6 ore, maxim 8 doze
Contraindicaţii	Alergie la indometacin. Rectită şi hemoragie rectală recentă. Insuficienţă renală sau hepatică gravă. Sarcină peste 32 de săptămâni de amenoree.
Interacţiuni	Anticoagulante: poate accentua efectul anticoagulantelor orale şi pe cel al heparinei (creşterea riscului hemoragic prin inhibarea funcţiei plachetare). Când asocierea cu antivitaminele K este necesară, trebuie urmărit indicele de protrombină. Sulfamide hipoglicemiante: poate antrena o creştere a efectului hipoglicemiant al sulfamidelor (deplasarea legării lor de proteinele plasmatice). Diuretice: poate diminua activitatea diureticelor (efectul antidiuretic şi antihipertensiv).
Sarcina şi alăptare	Categoria C Contraindicat în sarcină şi alăptare.
Atenţie!	S-au constatat reacţii adverse: oligoamnios, moarte in utero sau închiderea prematură a canalului arterial, de aceea nu se administrează pe o durată mai lungă de 72 de ore sau după 32 de săptămâni de amenoree.

Numele medicamentului	OXYTOCINUM
Indicaţii	Produce contracţii ritmice ale uterului gravid, cu efect progresiv pe măsura creşterii vârstei gestaţionale şi a apariţiei de receptori ocitocici la nivelul uterului. În doze mici determină creşterea frecvenţei şi intensităţii contracţiilor uterine; în doze mari determină contractura tetanică a uterului; vasopresor şi antidiuretic. f de 2 ml/2 UI sau 1 ml/5 UI
Doze	Iniţial p.e.v. 1 - 2 m UI/min, se creşte cu 1 - 2 m UI/min la fiecare 30 min până la contractilitate uterină adecvată sau maxim 20 m UI/min (10 UI la 1000 ml soluţie cristaloidă); administrare în travaliu doar în p.e.v.! 2 UI i.v. = doza administrată pentru dirijarea Periodului III 2 UI i.v. = doza administrată profilactic pacientei cu antecedente de hemoragie în delivrenţă sau cu factori de risc pentru hemoragie în Periodul III sau IV sau HGP 3-4, dacă se efectuează control uterin 2 UI i.v. = doza administrată în Periodul IV 10 UI (5 f de 2 U.I. sau 2 f de 5 U.I.) în p.e.v. 1000 ml glucoza 5% în ritm de 10 - 15 pic/min timp de 4 ore dacă există un risc major de hemoragie în postpartum 10 UI în p.e.v. 500 ml ser fiziologic în ritm de 10 - 20 pic/min timp de 4 ore dacă există atonie uterină 10 UI i.m. = doza în postpartum în caz de atonie uterină şi colaps circulator
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată, HTAIS severă, hiperdinamică uterină, prezentaţii distocice, travalii în care naşterea pe cale vaginală trebuie evitată (neoplasm cervical, prolabare de cordon, placenta praevia totală, vase praevia).
Interacţiuni	Creşte efectul hipertensiv al simpatomimeticelor.
Sarcină şi alăptare	Categoria X - contraindicat în sarcină; precauţie în alăptare.
Atenţie!	Risc de hipotensiune, aritmii, stop cardiac la

	injectare bolus; intoxicaţie cu apă la aport oral hidric; monitorizare fetală.

Numele medicamentului	METHYLERGOMETRINUM
Indicaţii	Alcaloid care produce contracţia tetanică a uterului; fiole de 1 ml/0.2 mg.
Doza pentru adulţi	0.2 ml i.v. = doza administrată pentru dirijarea Periodului III 0.2 ml i.m. = doza administrată în primul minut în postpartum În hipotonia uterină: 0.2 ml i.v. lent (efectul apare în 10 secunde), repetabilă la 30 min, sau 0.2 ml diluat în 500 ml ser fiziologic şi administrat în debitul necesar efectului uterotonic, sau 0.2 ml i.m. (efectul apare în 7 min) 0.2 ml intracervical în caz de atonie uterină şi colaps circulator
Contraindicaţii	Nu se administrează în hipertensiune indusă de sarcină, hipertensiune preexistentă sarcinii, eclampsie, angină pectorală, boli vasculare obliterante periferice.
Interacţiuni	Nu se asociază cu vasoconstrictoarele.
Sarcină şi alăptare	Categoria X - contraindicat în sarcină şi travaliu până la degajarea umărului.
Atenţie!	Efecte secundare: dozele mari pot provoca greaţă, vomă, dureri pelviene, hipertensiune arterială trecătoare; injectarea intravenoasă rapidă (în mai puţin de 1 minut) poate fi cauză de hipertensiune arterială bruscă (chiar de accidente cerebro-vasculare), parestezii, ameţeli, cefalee, tinitus, palpitaţii, dureri precordiale, dispnee, sudoraţie; rareori erupţii cutanate.

Numele medicamentului	MISOPROSTOLUM
Indicaţii	HGP 3-4 severe; determină contracţia tetanică a uterului la doze mari; tablete de 200 mcg.
Doza pentru adulţi	În HGP 3 - 4 severe = doze de 200 mcg p.o. şi 400 mcg sublingual, sau 800 - 1000 mcg intrarectal, pentru a obţine efect rapid. 400 - 600 micrograme p.o. în primul minut în postpartum
Contraindicaţii	Sarcină, paciente cu intoleranţă la prostaglandine.
Interacţiuni	Poate creşte efectul oxytocinum-ului (trebuie aşteptat 6 - 12 ore după administrarea misoprostolulum-ului pentru a se administra oxytocinum), fără interacţiuni cu antiinflamatoriile nesteroidiene.
Sarcină şi alăptare	Categoria X - contraindicat în sarcină.
Atenţie!	Determină contracţia tetanică a uterului la doze mari; efecte secundare: greţuri, vărsături, cefalee, bronhospasm, diaree, hipertermie şi hipertensiune, bradicardie.

Numele medicamentului	AMPICILLINUM
Indicaţii	Endocardita bacteriană; preoperator; cps 250 sau 500 mg, fl de 125, 250, 500, 1000 mg
Doza pentru adulţi	2 g i.v./zi (500 mg/6 ore); maxim 12 g/zi în 6 doze
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată
Interacţiuni	Poate diminua efectele contraceptivelor orale; probenecid-ul şi disulfiram-ul îi creşte nivelul plasmatic, allopurinol-ul îi scade efectul.
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile, compatibil cu alăptarea.
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul disfuncţiilor renale; posibil eritem ce trebuie diferenţiat de hipersensibilizare. Durata tratamentului (săptămâni): 4 în EI penicilin-sensibilă şi 4 - 6 în caz de EI enterococică, stafilococică sau GVPM.

Numele medicamentului	AMOXICILLINUM
Indicaţii	Spectru: similar ampicilinei, pe germeni gram pozitivi şi negativi (mai ales); mai larg decât al penicilinei; tulpinile penicilin rezistente sunt rezistente şi la amoxicilină; cps 250 sau 500 mg, fl de 100 mg/ml sau 125, 250, 375 mg/5 ml
Doza pentru adulţi	500 - 1000 mg p.o./i.v. la 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată
Interacţiuni	Poate diminua efectele contraceptivelor orale.
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile, compatibil cu alăptarea.
Atenţie!	Doza trebuie ajustată în cazul disfuncţiilor renale.

Numele medicamentului	BETAMETHASONUM
Indicaţii	Glucocorticoid ce ajută maturarea pulmonară fetală, prin administrare la gravidă; f de 1 ml cu 4 mg/ml, 7 mg/ml
Doza pentru adulţi	Maturare pulmonară fetală: două doze i.m. de câte 12 mg, la interval de 12 ore
Contraindicaţii	> 37 s.a., sângerare vaginală continuă sau abundentă, hipersensibilitate documentată, infecţii fungice sistemice
Interacţiuni	Acidum barbituricum, phenytoinum, rifampicinum le scad efectul. Scade efectul salicilaţilor şi vaccinurilor.
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; precauţie în alăptare
Atenţie!	Creşte riscul infecţios; hiperglicemie, hipokaliemie, edeme, euforie, fenomene psihotice.

Numele medicamentului	DEXAMETHASONUM
Indicaţii	Glucocorticoid ce ajută maturarea pulmonară fetală, prin administrare la gravidă; f 2 ml cu 4 mg/ml
Doza pentru adulţi	Maturare pulmonară fetală: patru doze injectabile i.m. de câte 6 mg la interval de 12 ore
Contraindicaţii	> 37 s.a., sângerare vaginală continuă sau abundentă, hipersensibilitate documentată, infecţii bacteriene sau fungice sistemice
Interacţiuni	Acidum barbituricum, phenytoinum, rifampicinum le scad efectul. Scade efectul salicilaţilor şi vaccinurilor.
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină; nu sunt date despre alăptare.
Atenţie!	Creşte riscul infecţios; hiperglicemie, hipokaliemie, edeme, euforie, fenomene psihotice.

12.3 Testul non-stress

Criteriile cardiotocogramei normale în perioada antenatală:
- ritmul bazal în limitele 120 - 160 bătăi/minut
- amplitudinea variabilităţii ritmului bazal (amplitudinea oscilaţiilor) - 10 - 25 bătăi/minut
- decelerațiile lipsesc sau se observă sporadic, de mică amplitudine şi foarte scurte
- se înregistrează 2 accelerații şi mai multe pe parcurs a 20 de minute de investigare
- dacă astfel de cardiotocogramă a fost determinată chiar şi pe o perioadă scurtă de investigare, atunci înregistrarea poate fi întreruptă

Pentru cardiotocograma suspectă este caracteristic:
- ritmul bazal în limitele de la 120 până la 110 bătăi/minut sau de la 160 până la 170 bătăi/minut
- amplitudinea variabilităţii ritmului bazal - mai puţin de 10 bătăi/min. sau mai mult de 25 bătăi/minut, timp de 40 minute de investigare

- lipsa acceleraţiei timp de 40 minute de înregistrare
- deceleraţii sporadice de orice tip, excluzând cele grave

La tipul patologic al cardiotocogramelor se referă următoarele fenomene:
- ritmul bazal mai puţin de 110 sau mai mult de 170 bătăi/minut
- variabilitatea ritmului bazal mai puţin de 5 bătăi/min., observată pe parcursul a mai mult de 40 minute de înregistrare
- deceleraţii variabile manifeste sau deceleraţii precoce repetate manifeste
- deceleraţii tardive de orice tip
- deceleraţii prelungite
- tip sinusoid, ale cărui caracteristice sunt prezenţa curbelor de tip sinusoidal, cu amplitudini mai mari de 25 de bătăi pe minut şi absenţa unui ritm de bază

ANEXA 13

Infecţia HIV în sarcină

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Conduita pregestaţională
6 Asistenţa prenatală
6.1 Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
6.2 Conduită
6.3 Urmărire şi monitorizare
6.4 Aspecte administrative
7 Terapia antiretrovirală în sarcină
7.1 Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
7.2 Conduită
7.3 Urmărire şi monitorizare
7.3.1 Supravegherea evoluţiei gravidei seropozitive
7.4 Aspecte administrative
8 Modul de naştere, asistenţa la naştere
8.1 Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
8.2 Conduită
9 Conduita maternă în lăuzie
9.1 Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
9.2 Conduită
10 Conduita neonatală
10.1 Conduită
10.2 Urmărire şi monitorizare
11 Bibliografie
Anexe
13.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
13.2 Medicaţia menţionată în ghid

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflecta în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor
- Profesor Dr. Vlad I. Tica

Membri
- Conferenţiar Dr. Sorin Rugină
- Dr. Metin Beghim
- Dr. Stelian Bafani

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

- Profesor Dr. Bogdan Marinescu
- Conferenţiar Dr. Iulian Diaconescu
- Conferenţiar Dr. Petre Calistru
- Dr. Gheorghe Haber
- Dr. Teodora Bucur

Abrevieri

3TC	Lamivudinum
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
ARV	Antiretrovirale
CD4T	Limfocite CD4T
cel	Celule
d4T	Stavudinum
ddC	Zalcitabinum
ddI	Didanosinum
EFV	Efavirenzum
GTE	Grupul Tehnic de Elaborare
HAART	Highly active anti-retroviral therapy (terapie antiretrovirală înalt activă)
HBV	Hepatita cu virus B
HCV	Hepatita cu virus C
HIV	Human immunodeficiency virus (virusul imunodeficienţei umane)
ICSI	Injecţie intracitoplasmatică de spermatozoid
IDV	Indinavirum
IFN alfa	Interferon alfa
INRTI	Inhibitor nucleosidic de reverstranscriptază
IP	Inhibitor de proteză
IP/r	Inhibitor de proteză boostat cu Ritonavirum
kg	Kilograme
LPV/r	Lopinavir

MeSH	Medical Subject Headings (sistem de indexare a cuvintelor/subiectelor cheie in MEDLINE)
mg	Miligrame
ml	Mililitru
mmc	Milimetru cub
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapinum
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
PCR	Polymerase chain reaction (reacţie de polimerizare în lanţ)
PPC	Pneumonie cu pneumocystis carinii
RNA	Acid ribonucleic
RTV	Ritonavirum
SA	Săptămâni de amenoree
SIDA	Sindromul imunodeficienţei dobândite
SMX	Sulfametoxazol
SQV	Saquinavir
START	Short-term anti-retroviral therapy (terapie antiretrovirală de durată scurtă)
TARV	Tratament antiretroviral
TMP	Trimetoprim
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)
ZDV	Zidovudinum

1 INTRODUCERE

Infecţia HIV în sarcină - reflectată prin numărul femeilor gravide HIV pozitive - are o prevalenţă în creştere datorită eficacităţii tratamentului antiretroviral (TARV), în special a celui foarte activ - highly active anti-retroviral therapy (HAART) (terapie antiretrovirală înalt activă) - cu prelungirea consecutivă a duratei vieţii pacientelor HIV pozitive, datorită creşterii incidenţei transmiterii pe cale heterosexuală şi a numărului semnificativ (o treime în Marea Britanie) de persoane infectate şi în necunoştinţă de aceasta. (1) În Marea Britanie prevalenţa infecţiei HIV la femeile care au născut în 2002, a fost de 0,06% - dar 0,38% în Londra. (1)

În România, în anul 2005 au fost înregistrate 92 de noi cazuri HIV la femei între 15 - 49 de ani. (2) La 30.09.2006 erau înregistrate un număr de 2.190 femei de vârstă fertilă (15 - 49 ani) infectate HIV (998 HIV pozitive şi 1.192 cu SIDA); la 1.543 femei infectarea s-a făcut heterosexual, iar 572 copii erau în evidenţă cu infecţie HIV prin transmitere verticală (de la mamă la copil). (3) Ultimele date epidemiologice arată, pe primele luni ale anului 2006, 115 noi cazuri de infecţie HIV la femei între 15 - 49 ani (82 prin transmiterii pe cale heterosexuală) şi 7 cazuri de copii infectaţi prin transmitere verticală. (3)

Date legate de epidemiologia şi managementul HIV pot fi găsite, în România, pe site-urile www.cnlas.ro, www.raa.ro, www.arasnet.ro, http://sida_info.tripod.com.

Infecţia HIV este încă asociată cu o mare morbiditate şi mortalitate maternă, feto-neonatală şi infantilă. (4)

Riscul transmiterii verticale a virusului HIV variază între 15 - 20% la femeile europene care nu alăptează şi 25 - 40% la mamele africane care alăptează. (5) În absenţa tratamentului se estimează că peste 80% din cazurile de transmitere au loc după 36 săptămâni de amenoree (SA), în timpul travaliului sau naşterii şi doar 2% din transmiteri apar în primele două trimestre de sarcină. (6) Cel mai important factor predictiv al transmiterii verticale este încărcătura virală HIV plasmatică maternă. (7 - 9) Deşi două studii mari nu au identificat transmitere corespunzătoare unei încărcături virale plasmatice sub 1000 copii/ml, (8, 9) au fost contrazise de o recentă metaanaliză a 7 studii prospective. (10) Deşi nu există studii realizate cu metodele actuale de detecţie (cu sensibilitate de 50 copii/ml), nu există date care să certifice absenţa transmiterii verticale HIV sub un anumit nivel al încărcăturii virale. (4) Alţi factori de risc pergestaţionali sunt boala avansată maternă (SIDA) şi nivelul plasmatic matern scăzut al limfocitelor CD4 T (CD4T). (7) Principalii factori de risc obstetricali sunt naşterea pe cale vaginală, durata perioadei de membrane rupte şi naşterea prematură. (11) Alăptarea la sân creşte riscul transmiterii verticale cu 14 - 28% la pacientele fără HAART. (12)

Transmiterea verticală poate fi în mare măsură prevenită prin screening prenatal, TARV pergestaţional, atitudine obstetricală adaptată şi alimentaţie exclusiv artificială a sugarului. (4, 13)

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema Infecţiei HIV în sarcină este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema Infecţiei HIV în sarcină precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor, şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Obiectivul acestui Ghid clinic este acela de a standardiza conduita în cazul pacientelor gravide infectate HIV, în scopul îmbunătăţirii prognosticului matern şi diminuării către minim sau prevenirii transmiterii verticale de la mamă la copil.

Întrebările clinice la care acest ghid şi-a propus să răspundă sunt:

- care este atitudinea în faţa unui cuplu HIV discordant care îşi doreşte o sarcină?
- care este managementul adaptat femeii cunoscută HIV pozitivă sau cu SIDA şi care devine gravidă?
- care este managementul cel mai bine susţinut de evidenţele ştiinţifice contemporane în privinţa perioadei prenatale, a naşterii şi lăuziei la femeia HIV pozitivă?
- care sunt principiile terapiei antiretrovirale în acest caz şi care este atitudinea faţă de nou-născutul provenit din mamă HIV pozitivă?

În fine, interogaţia clinică se referă, în general, la posibilitatea/modalităţile de reducere a transmiterii verticale şi la asistenţa pacientei în perspectiva sănătăţii sale.

Utilizatorii prezumtivi ai acestui Ghid sunt medicii de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalul medical din alte specialităţi (Boli Infecţioase, Medicină de Familie, Neonatologie, Moaşe etc.), care se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale, în scopul îmbunătăţirii prognosticului matern şi a diminuării către minim sau a prevenirii transmiterii verticale de la mamă la copil - datorită managementului dovedit eficient
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi moaşe
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

Au fost utilizate metode sistematice de căutare a evidenţelor. Investigarea literaturii a fost realizată prin căutare în baza de date Medline, în baza de date de revizii sistematice Cochrane şi din provenienţă Medscape. Au fost incluse publicaţiile de limbă engleză din perioada 1990 - 2006, identificate prin cuvintele cheie MeSH "pregnancy", "HIV", "vertical transmission" şi "maternal-fetal transmission" cu restricţia "human". Articolele şi revistele relevante au fost investigate manual/in extenso şi au fost identificate, din bibliografia acestora, alte surse informaţionale utile. Au fost incluse articolele cu diverse grade de evidenţă dar au fost excluse articolele legate de managementul HIV în sarcină, în ţările în curs de dezvoltare.

Au fost consultate Ghidurile/recomandările/rapoartele relevante ale altor organizaţii: Organizaţia Mondială a Sănătăţii; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; The Americal College of Obstetricians and Gynecologists; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); (United States) National Guideline Clearinghouse; United States Department of Health and Human Services; (United States) National Institutes of Health (NIH), Public Health Service Task Force.

Ghidul Terapeutic în infecţia HIV/SIDA la adolescenţi şi adulţi elaborat de Dr. Elisabeta Benea şi Prof. Dr. Adrian Streinu Cercel, sub egida Ministerului Sănătăţii Publice, proiect finanţat de Uniunea Europeană, reeditat în 2006, a constituit un îndreptar foarte util în abordarea terapiei antiretrovirale în sarcină.

Au fost realizate recenzii sistematice pentru obţinerea dovezilor şi au fost analizate dovezile disponibile.

Informaţiile legate de perspectiva şi preferinţele pacienţilor au fost obţinute prin informaţii din literatură, interviuri şi din informaţiile oferite de Asociaţia Romanian Angel Appeal.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sibiu în perioada 30 noiembrie - 2 decembrie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului

Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 2 decembrie 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru "Infecţia HIV în sarcină" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie, aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid este structurat în 6 părţi specifice temei abordate:
- Conduita pregestaţională
- Asistenţa prenatală
- Terapia antiretrovirală în sarcină
- Modul de naştere, asistenţa la naştere
- Conduita maternă în lăuzie
- Conduita neonatală

Fiecare parte este, la rândul ei, subîmpărţită (acolo unde este cazul) în subcapitole:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 CONDUITA PREGESTAȚIONALĂ

Standard	Medicul (inclusiv medicul de familie) și echipa medicală trebuie să consilieze cuplurile HIV discordante care doresc o sarcină, în vederea minimizării riscului transmiterii sexuale, în condițiile optimizării șanselor de concepție.	B
Argumentare	Cuplul discordant cu partenera HIV pozitivă, poate beneficia de inseminare artificială în momentul ovulației. (1) În cazul cuplului discordant cu partener HIV pozitiv, riscul de transmitere este de 1/500 per raport sexual și poate fi redus prin limitarea actului sexual în preajma ovulației (2) sau prin inseminare cu sperm preparată (spălată), pentru separarea spermatozoizilor de plasma infectată. (3) Nu au fost raportate seroconversii la paciente inseminate cu sperm spălată de la partenerul HIV pozitiv. (4)	III
> Recomandare	Se recomandă personalului cu pregătire corespunzătoare să efectueze consilierea. (1)	C
Recomandare	În cazul cuplurilor HIV discordante cu partener HIV pozitiv, cu dorință de sarcină, se recomandă medicului să indice inseminarea artificială - cu sperm preparată.	B
Argumentare	Argumentația a fost prezentată la primul standard din acest capitol. (3, 4)	III
> Opțiune	Medicul poate opta pentru recomandarea fertilizării in vitro.	C
Argumentare	Fertilizarea in vitro este în prezent considerată etic acceptabilă datorită diminuării transmiterii verticale sub 2% și a speranței de viață sub HAART. (5)	IV
>> Opțiune	În cazul cuplului discordant cu partener HIV pozitiv și cu oligospermie, medicul poate opta pentru	B III

| injecţia intracitoplasmatică de spermatozoid (ICSI). (6)

6 ASISTENŢA PRENATALĂ

6.1 Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic

Standard	Oricărei femei gravide care intenţionează să păstreze sarcina, medicul (inclusiv medicul de familie) trebuie să îi recomande cât mai devreme în sarcină (1) testarea HIV, cu consiliere adecvată.	A
Argumentare	Diagnosticul infecţiei HIV la femeia gravidă este esenţial pentru prevenirea infecţiei produsului său de concepţie. (1) Rata identificării HIV la gravide este corelată cu recomandarea screeningului voluntar HIV la toate parturientele. (2 - 4) Identificarea infecţiei HIV la gravidă oferă posibilitatea intervenţiilor descrise în acest Ghid şi demonstrate a diminua semnificativ riscul transmiterii verticale. (5, 6) Ghiduri reprezentative de conduită internaţionale au inclusă expres această recomandare. (7 - 9) În primele 9 luni ale anului 2006 au fost identificate în România, prin screening, 60 gravide HIV pozitive (din 62.046 testate). (10)	Ib
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice retestarea gravidelor HIV negative cu risc major de infectare cu HIV, în trimestrul trei - preferabil înainte de 36 SA.	C
Argumentare	Gravidele utilizatoare de droguri, care au o boală cu transmitere sexuală în timpul sarcinii, cu parteneri multipli sau seropozitivi, au un risc mare de infectare cu HIV. (8, 12)	IV
Standard	Rezultatul pozitiv al testării trebuie comunicat direct pacientei, dacă are discernământ, de către cel care a recomandat testul (1)	E
> Recomandare	Se recomandă echipei medicale care ia contact cu pacienta să realizeze consilierea post-testare pe parcursul a mai multor întâlniri.	E
Argumentare	Consilierea post-testare va include toate consecinţele materno-fetale ale infecţiei HIV, factorii de risc ai transmiterii verticale, modalităţile de prevenire a acesteia şi rezultatele aşteptate.	
> Standard	Statusul HIV al pacientei trebuie dezvăluit de către medic şi de echipa medicală numai persoanelor pentru care acest lucru se impune, cu respectarea confidenţialităţii şi în condiţiile legii. (1, 11, 15)	C
>> Standard	Medicul şi echipa medicală trebuie să asigure pacienta în legătură cu respectarea confidenţialităţii statusului ei HIV. (1, 11, 15)	C
>> Standard	Medicul şi echipa medicală trebuie să nu presupună că partenerul, familia sau prietenii (chiar dacă o însoţesc la consultaţii sau naştere) sunt încunoştiinţaţi de acest status. (1)	C
>> Standard	Medicul şi echipa medicală trebuie să comunice statusul HIV al pacientei, membrilor echipei medicale direct implicaţi în asistenţa acesteia. (1)	C
Standard	Medicul trebuie să indice ca toate gravidele HIV pozitive să fie investigate pentru diagnosticul unor eventuale infecţii genitale cu: - Chlamydia trachomatis - Neisseria gonorrhoeae - Gardnerella vaginalis - Treponema pallidum	B
Argumentare	Încărcătura virală cervico-vaginală (care este corelată cu riscul transmiterii verticale (16) şi care oglindeşte încărcătura plasmatică (17, 18)) poate fi modificată de infecţiile (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae) (19) sau ulceraţiile (20) genitale.	IIb
	Agenţii patogeni din vaginoză stimulează HIV-1 in vitro (21, 22) şi par a creşte riscul transmiterii verticale. (23) Există o strânsă corelaţie între vaginoză şi naşterea prematură. (24, 25) Corioamniotita, membranele rupte pe o perioadă lungă şi prematuritatea sunt factori independenţi şi asociaţi de risc a transmiterii verticale. (22 - 26)	III
> Standard	Medicul trebuie să indice testarea HIV trebuie făcută cât mai devreme în sarcină şi repetată la aproximativ 28 SA. (1, 12)	C
Standard	Medicul trebuie să indice realizarea unui screening pentru sindromul Down şi alte anomalii fetale.	B
Argumentare	O ecografie cu morfologie fetală detailată este	III

	necesară după tratamentul cu HAART sau medicamentele utilizate pentru profilaxia PPC. (1) În primul trimestru este contraindicată administrarea de cotrimoxazolum (sulfamethoxazolum + trimethoprim) și dapsonum, fiind permisă doar utilizarea de pentamidinum în aerosoli (indisponibilă în România). Nu există date care să releve creșterea incidenței anomaliilor fetale după TARV. (27, 28) Tratamentul cu antagoniști de acid folic nu a fost suficient investigat din această perspectivă iar un studiu (mic în dimensiuni) raportează o creștere a anomaliilor congenitale în cazul asocierii cu TARV. (28) Nu există informații legate de un posibil beneficiu al administrării folaților la pacientele tratate cu antagoniști de acid folic în reducerea anomaliilor de tub neural.	
> Recomandare	Se recomandă medicului să informeze pacienta despre potențialul risc teratogen al tratamentului HIV, pe baza datelor existente. (1)	C
	6.2 Conduită	
Standard	O echipă multidisciplinară trebuie să îngrijească gravida HIV pozitivă.	C

Argumentare	Există norme clare de luare în evidență, trimitere a pacientei, de comunicare și de colaborare între specialiști. (13) Echipa multidisciplinară va fi compusă din:
	- medici de specialitate
	  - boli infecțioase
	  - obstetrică-ginecologie
	  - neonatologie
	  - anestezie - terapie intensivă
	  - medic psihiatru cu pregătire în dependența la droguri
	  - medicină de familie
	- psiholog
	- asistent social
	- grupuri de suport (14)
		IV

Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze profilaxia pneumoniei cu pneumocystis carinii (PPC).	C
Argumentare	Necesitatea acestei profilaxii este stabilită de medicul infecționist, de obicei la valori ale CD4T sub 200 cel/mm^3. Terapia de primă linie este cotrimoxazolum (sulfamethoxazolum + trimethoprim), un antagonist de acid folic. (1) În primul trimestru, din cauza potențialului teratogen, profilaxia poate fi întreruptă sau se preferă administrarea de pentamidinum aerosoli - posibilitate neexistentă în România, unde pentamidinum nu este înregistrată și comercializată.	IV
Opțiune	Dacă se intenționează practicarea unei metode invazive de diagnostic prenatal, medicul poate indica profilaxia transmiterii verticale cu HAART (tripla terapie) cu 12 zile înaintea efectuării acesteia.	C
Argumentare	Datele legate de riscul iatrogen al transmiterii verticale datorită biopsiei de vilozități coriale sau a amniocentezei sunt puține, iar riscul este nesigur. (14)	IV
Standard	În cazul apariției unor simptome/semne de: - preeclampsie - colestază - disfuncție hepatică - disfuncție gastro-intestinală - rash - intoleranță la glucoză sau diabet - anemie medicul trebuie: - să evoce posibilitatea efectelor secundare (toxicității) TARV - să contacteze medicul de specialitate boli infecțioase și - să evalueze situația	B
Argumentare	Deși preeclampsia pare a fi mai frecventă la gravidele tratate cu HAART (29, 30), acidoza lactică - complicație recunoscută a HAART - poate mima tabloul preeclampsiei, cu tulburări gastro-intestinale, fatigabilitate, febră și dispnee. (1) Zidovudinum ca monoterapie nu induce o toxicitate semnificativă, deși se poate observa o anemie moderată. (14)	III
	6.3 Urmărire și monitorizare	
Standard	Încărcătura virală și nivelul CD4T trebuie obținute și analizate de către medicul de specialitate - boli infecțioase - la intervale regulate pe parcursul	C

	sarcinii (lunare până în 28 SA, la câte 2 săptămâni până la 36 SA și apoi săptămânal până la naștere). (1)	

Standard	Medicul trebuie să indice pacientelor la care se va efectua TARV, un bilanț: (1)
	- hemoleucogramă completă
	- explorarea funcției hepatice
	- glicemie
	- determinarea în sânge:
	  - a ureei
	  - electroliților
	  - lactatului
		C

Argumentare	Bilanțul preterapeutic este necesar pentru monitorizarea toxicității tratamentului.	IV

6.4 Aspecte administrative

Standard	Testarea HIV trebuie să fie oferită gratuit oricând gravidelor care intenționează să păstreze sarcina, de către sistemul sanitar.	C
Argumentare	Prevederile testării HIV (obligativitatea consilierii, gratuitate) sunt prevăzute, în România, inclusiv prin lege. (11)	IV

7 TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ ÎN SARCINĂ

7.1 Evaluare (aprecierea riscului) și diagnostic

Standard	Medicul trebuie să indice tuturor gravidelor HIV pozitive TARV.	A
Argumentare	TARV la gravida HIV pozitivă se indică în primul rând pentru prevenția transmiterii verticale (1, 2) (și este oprită la scurt timp după naștere) și în al doilea rând, pentru împiedicarea evoluției bolii materne (caz în care este continuată indefinit). (3) TARV este adaptat unui beneficiu matern maxim, dar luându-se în considerație și beneficiul fetal.	IV
	Zidovudinum ca monoterapie, inițiată după primul trimestru și continuată pe parcursul sarcinii și la nou-născut (6 săptămâni) reduce la 1/3 riscul transmiterii verticale în cazul mamelor care nu alăptează (4). Studiile clinice inițiale au demonstrat că terapia cu ZDV scade transmiterea HIV la 8,3% (13); ulterior și alte antiretrovirale și-au demonstrat eficacitatea în profilaxia transmiterii materno-fetale a infecției HIV. Astfel, utilizarea schemelor HAART a permis reducerea transmiterii materno-fetale a infecției HIV la valori < 2%. (13) În România nu se recomandă monoterapia cu Zidovudinum (sau biterapia) deoarece rezultatele sunt suboptimale și riscă să compromită alternativele terapeutice atât ale mamei cât și ale copilului. (13)	Ib
	Reducerea riscului de transmitere verticală a infecției HIV de la 25% la valori sub 2% se poate realiza prin: - reducerea încărcăturii virale materne plasmatice și genitale (administrarea de antiretrovirale mamei) - reducerea expunerii fătului la sfârșitul sarcinii și în timpul travaliului (cezariană programată) - profilaxia post-expunere (pasajul transplacentar al tratamentului matern și inițierea TARV la nou-născut) - suprimarea expunerii postnatale (alimentație artificială, cu interzicerea alăptării la sân) (13) În România, TARV în sarcină este, prin lege, gratuit. (5)	IV

7.2 Conduită

Standard	Medicul de boli infecțioase trebuie să decidă TARV optim adaptat cazului clinic. Modul de administrare al TARV trebuie stabilit de medicul de boli infecțioase în echipă cu medicii de specialitate obstetrician și neonatolog.	C
Argumentare	Este foarte important ca medicația antiretrovirală să fie utilizată antepartum, intrapartum și postpartum: - Datorită riscul de transmitere materno-fetală a infecției HIV, tratamentul antiretroviral este indicat tuturor gravidelor, indiferent de statusul lor clinico-imunologic - Decizia de a utiliza medicație antiretrovirală în timpul sarcinii trebuie să fie acceptată de femeia gravidă doar după ce a discutat cu medicul de boli infecțioase specialist în HIV/SIDA despre beneficiile și riscurile unei astfel de terapii. (13)	IV
Recomandare	La gravidele care nu necesită TARV în interes matern, se recomandă medicului să indice începerea acestuia la 28 SA și oprirea lui la scurt timp după naștere.	A
Argumentare	Pentru profilaxia transmiterii verticale pragul este de 28 SA. Zidovudinum în combinație cu nașterea prin operație cezariană, este foarte eficientă în prevenirea transmiterii verticale. (4)	Ib

	O metaanaliză a 7 studii prospective (USA şi Europa) la paciente cu încărcătură virală sub 1000 copii/ml la naştere, raportează o transmitere verticală de 1% la pacientele sub TARV (tripla terapie HAART), comparativ cu 9,8% la cele netratate. (7) Riscul a fost dependent invers proporţional de naşterea prin operaţie cezariană, greutatea nou-născutului şi nivelul CD4T.	IIb
Opţiune	La gravidele cu naştere prematură, medicul poate iniţia TARV după 14 s.a.	C
Argumentare	Obiectivul iniţierii mai precoce a TARV este obţinerea unui nivel viral plasmatic matern nedetectabil prin metodele actuale (sub 50 copii/ml) la naştere. Cu excepţia unei discordanţe între nivelele din plasmă şi tractul genital, în această situaţie transmiterea verticală este foarte rară. (6)	IV
Opţiune	Medicul poate opta în tratamentul profilactic la gravida seropozitivă fără indicaţie de TARV pentru: - Zidovudinum monoterapie 500 - 600 mg/zi din săptămâna 28 de amenoree până în momentul operaţiei cezariene programate sau - TARV scurt (short-term anti-retroviral therapy - START) conţinând tripla terapie cu 2 INRTI (obligatoriu ZDV) şi un IP/r sau NVP - dacă operaţia cezariană nu poate fi efectuată	A
Argumentare	Zidovudinum este eficient în administrare per os de două ori pe zi, intravenos peripartum şi oprită la scurt timp după naştere. (4)	Ib
	START implică HAART pregestaţional şi oprirea acestuia după naştere, în cazul unui nivel viral plasmatic matern nedetectabil. (6)	IV
Standard	Medicul trebuie să indice determinarea încărcăturii virale plasmatice la naştere (6), la gravidele la care se utilizează TARV în interes profilactic.	C
Standard	Medicul trebuie să indice ca TARV să fie continuat şi după naştere la gravidele luate în evidenţă tardiv, depistate a fi seropozitive.	C
Argumentare	O preocupare, în acest caz, este tratamentul corect în timpul naşterii, stabilit împreună cu medicul de boli infecţioase. (2)	IV
Recomandare	Medicul trebuie să recomande TARV: - în interes matern (2) - la sau sub valori ale CD4T sub 350 cel/mm^3 - HIV-RNA > 100.000 copii/ml - la gravida simptomatică	C
Argumentare	Ghidul românesc recomandă terapia HAART la toate gravidele care au nivel viral > 1000 copii/ml. (13)	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să: - întârzie iniţierea HAART după primul trimestru, dacă este posibil - includă Zidovudinum în HAART - înceapă TARV după încheierea primului trimestru de sarcină	B
Argumentare	Zidovudinum este agentul antiretroviral cu cea mai mare cantitate de date referitoare la securitatea (fetală) a utilizării în sarcină. Se recomandă includerea sa în HAART (chiar dacă este depistată rezistenţă la Zidovudinum). (8)	III
Recomandare	Se recomandă medicului să indice tratamentul optim.	B
Argumentare	Tratamentul optim urmăreşte supresia viremiei plasmatice (la nivele nedetectabile). Este menţionat mai sus riscul foarte mic de transmitere verticală la valori de sub 50 copii/ml, în afara unei discordanţe între nivelul plasmatic şi cel din tractul genital. (13)	IIb
Standard	Medicul trebuie să realizeze TARV, pentru gravidele care necesită tratament în interesul lor, prin asocierea mai multor agenţi terapeutici.	C
Argumentare	Monoterapia la aceste paciente este considerată suboptimală. (9)	IV
Recomandare	Medicul trebuie să utilizeze ca agenţi terapeutici de primă intenţie la gravide: - Zidovudinum - Lamivudinum sau - Emtricitabinum la care se asociază: - IP/r sau - INNRT (Nevirapinum)	B
Argumentare	Acestea sunt medicamentele ce pot fi utilizate în sarcina. Emtricitabinum nu este disponibilă în prezent în România.	IIb

Opţiune	Medicul poate opta pentru indicarea cu prudenţă de Nevirapinum în sarcină.	B
Argumentare	Prudenţa se impune mai ales la dacă nivelul CD4 > 250 cel/mmc. Această opţiune este susţinută de posibilele efecte adverse hepatice ale Nevirapinum-ului. (10) - Nevirapinum se introduce iniţial în doză unică de 200 mg/zi timp de 14 zile, apoi se cresc dozele la 200 mg x 2/zi cu monitorizarea mai frecventă a transaminazelor hepatice. - Deoarece NVP adăugată intrapartum la o schemă stabilită şi eficientă nu scade rata transmiterii şi are potenţial crescut de apariţie a rezistenţei, adăugarea ei în travaliu la femeile care primesc deja TARV nu este recomandată. (13)	III
Recomandare	Se recomandă medicului să indice triterapie ARV.	C
Argumentare	Deoarece monoterapia cu ZDV nu este suficientă. În România regimul constituit din ZDV (300 mg de 2 ori/zi), 3TC (150 mg de 2 ori/zi) şi IP/r sau NVP trebuie să fie recomandat tuturor gravidelor care necesită TARV sau care au RNA-HIV > 1.000 copii/ml, indiferent de statusul clinic sau imunologic. (13, 14)	IV
Recomandare	Pentru pacientele la care se identifică HIV târziu în timpul sarcinii sau la naştere, se recomandă medicului să indice HAART ce include Zidovudinum administrat intravenos intrapartum. (1)	C
Argumentare	Pentru pacientele la care se identifică HIV târziu în timpul sarcinii sau la naştere nu se poate preciza statusul lor imunologic.	IV
> Standard	Medicul trebuie să indice continuarea tratamentului în lăuzie. (1)	C
Argumentare	Până la obţinerea rezultatelor încărcăturii virale şi a CD4T. (1)	IV
Standard	La pacientele care devin gravide în timpul HAART medicul trebuie să continue tratamentul dacă acesta menţine viremia plasmatică nedetectabilă.	A
Argumentare	HAART continuat postconcepţional, dacă este eficient, îmbunătăţeşte morbiditatea şi mortalitatea maternă precum şi reduce transmiterea verticală. (11, 12) Se modifică numai ARV contraindicate în sarcină, fie pentru că sunt teratogene (EFV, ddC, IDV) sau fie pentru că acestea pot creşte mortalitatea maternă (asocierea ddI + d4T care determină acidoza lactică).	Ia
Recomandare	Pentru pacientele seropozitive care devin gravide în timpul HAART, sub care nu se obţine supresie virală, se recomandă medicului să indice efectuarea unui test de rezistenţă genotipică cu modificarea schemei terapeutice numai cu ARV permise în sarcina. (13, 15)	B
Argumentare	Se optimizează terapia în încercarea de a obţine supresia virală aşa încât să scadă posibilitatea transmiterii materno-fetale. Zidovudinum va fi menţinut sau va fi introdus (după caz), în noua schemă.	IIb
Standard	În cazul gravidelor care refuză în deplină cunoştinţă de cauză schema TARV maximală, medicul trebuie să indice: - profilaxia cu ZDV începând cu săptămâna 28 de amenoree - finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană programată (13, 14)	E
	7.3 Urmărire şi monitorizare	
	7.3.1 Supravegherea evoluţiei gravidei seropozitive	
Standard	Medicul de boli infecţioase trebuie să supravegheze evoluţia infecţiei HIV la gravidă şi modul de aplicare a măsurilor specifice de profilaxie a transmiterii verticale.	C
Argumentare	Până la naştere gravida seropozitivă se va prezenta periodic la medicul de boli infecţioase în vederea: - continuării TARV/profilaxiei ARV a infecţiei HIV - monitorizării aderenţei la terapie - monitorizării apariţiei principalelor reacţii adverse asociate cu medicaţia ARV utilizată şi a - managementului adecvat al acestor reacţii adverse (13)	IV
Standard	În intervalul dintre consultaţiile prenatale stabilit conform rutinei standard, medicul trebuie să adauge vizite suplimentare dacă apar complicaţii.	C
Argumentare	De obicei, consultaţiile prenatale sunt lunare până în săptămâna 28 de amenoree, apoi la fiecare 14 zile până în săptămâna 36 de amenoree, după care, săptămânale, până la naştere. Dacă apar semne sau simptome definitorii de SIDA, intervalul dintre vizite va fi individualizat. (13)	IV

> Standard	Medicul trebuie să încerce prevenirea naşterii premature	C
Argumentare	Naşterea prematură creşte riscul transmiterii materno-fetale a infecţiei HIV. (13)	IV
>> Standard	În caz de risc crescut sau de ameninţare de naştere prematură medicul trebuie să indice profilaxia precoce cu antiretrovirale a transmiterii materno-fetale a infecţiei HIV.	C
Argumentare	Instituirea precoce a TARV are drept scop controlul virusologic prin obţinerea şi menţinerea la valori nedetectabile a încărcăturii virale. (13)	IV
> Standard	Medicul trebuie să detecteze şi să indice tratamentul infecţiilor transmisibile sexual.	C
Argumentare	Infecţiile transmisibile sexual cresc riscul de naştere prematură - care, la rândul ei, creşte riscul transmiterii verticale a HIV. (13)	IV
> Standard	Medicul trebuie să evalueze judicios şi să discute cu gravida eventualele indicaţii de amniocenteză sau a altor proceduri invazive (cerclaj al colului uterin).	C
>> Standard	Medicul trebuie să efectueze procedurile menţionate în standardul precedent doar după profilaxie antiretrovirală iniţiată cu minimum 15 zile înainte de intervenţia respectivă.	C
Argumentare	Pentru reducerea riscul transmiterii materno-fetale a infecţiei HIV. (13)	IV
> Recomandare	Se recomandă ca medicul să evite în momentul naşterii manevrele obstetricale.	C
Argumentare	Manevrele cresc riscul transmiterii materno-fetale. (13)	IV
	7.4 Aspecte administrative	
Standard	Medicul trebuie să efectueze depistarea cât mai precoce a infecţiei HIV.	C
Argumentare	Instituirea cât mai precoce a TARV asigură premisele unei viremii nedetectabile în momentul travaliului care minimalizează riscul transmiterii materno-fetale. (13)	IV
Standard	Medicul trebuie să acţioneze pentru: - recomandarea testării HIV preconcepţional - convingerea fiecărei gravide luate în evidenţă de a se testa HIV - convingerea femeii gravide HIV pozitive asupra necesităţii TARV pentru prevenirea transmiterii materno-fetale - supravegherea clinico-biologică periodică a sarcinii la gravida sub TARV - pregătirea naşterii împreună cu echipa multidisciplinară - asigurarea tratamentului nou-născutului de către medicul de boli infecţioase - asigurarea trusei de urgenţă (test rapid HIV şi tratament pentru o zi) în cazul gravidelor nesupravegheate şi care se prezintă direct la naştere	C
Argumentare	Măsurile sunt menite a preveni transmiterea materno-fetală. (13)	IV

8 MODUL DE NAŞTERE, ASISTENŢA LA NAŞTERE

	8.1 Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic	
Standard	Dozarea nivelului viral plasmatic matern trebuie indicată de medic la naştere. (11)	C
	8.2 Conduită	
Standard	Medicul trebuie să indice naşterea prin operaţie cezariană programată, înaintea debutului travaliului, pe membrane intacte, gravidelor HIV pozitive cu nivele detectabile virale plasmatice şi/sau care nu sunt tratate cu HAART.	A
Argumentare	Naşterea prin operaţie cezariană programată la 38 SA scade semnificativ (cu 70 - 80%) riscul transmiterii verticale în comparaţie cu naşterea programată, pe cale vaginală, la pacientele care nu alăptează; observaţia este valabilă şi în cazul pacientelor cu TARV. (1, 2) Beneficiul nu este păstrat în cazul intervenţiei chirurgicale de urgenţă. (3)	Ib
	O metaanalize a 15 studii prospective de cohortă raportează o reducere a transmiterii verticale cu 50% în cazul operaţiei cezariene programate, înaintea debutului travaliului sau a ruperii membranelor; efectul benefic s-a păstrat şi în cazul TARV. (4)	IIb
	Naşterea prin operaţie cezariană programată reduce riscul transmiterii verticale şi în cazul gravidelor cu încărcătură virală mică - sub 1000 copii/ml. (5)	
	Deşi unii autori atestă o morbiditate crescută (în	III

	special septică) asociată operaţiei cezariene la femeile HIV pozitive (dependentă de gradul de imunodepresie) faţă de gravidele neinfectate (6 - 8), alte studii, inclusiv unul randomizat european, nu raportează nici o diferenţă. (3)	
	Este posibil ca limitarea contactului intraoperator al sângelui matern cu fătul (eventual prin utilizarea unor staplere care realizează simultan histerotomia şi hemostaza) ar putea reduce şi mai mult riscul transmiterii verticale. (9)	III
> Recomandare	Se recomandă medicului să planifice operaţia cezariană la/după 38 SA.	B
Argumentare	Echipa medicală trebuie să ia în consideraţie cele două aspecte contradictorii: - riscul transmiterii verticale în travaliu şi - riscul complicaţiilor prematurităţii (2, 10)	III
Standard	Medicul trebuie să indice administrarea de antibiotice în scop profilactic la toate pacientele HIV pozitive la care se practică operaţie cezariană. (Vezi Ghidul 02 Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie) (11)	B
> Standard	Medicul trebuie să indice ca administrarea în perfuzie a Zidovudinum-ului să fie începută cu 4 ore înaintea intervenţiei şi continuată până la clamparea cordonului ombilical. (11)	C
>> Standard	Medicul trebuie să indice administrarea formei orale de Zidovudinum, 600 mg/zi, (atunci când nu dispune de Zidovudinum pentru administrare i.v.) începând cu 4 ore înaintea intervenţiei şi până la clamparea cordonului ombilical. (11)	E
Argumentare	În România neexistând Zidovudinum pentru administrare i.v. se va indica administrarea formei sale orale.	
Opţiune	La pacientele cu nivele virale nedetectabile la naştere, sub HAART, medicul poate să opteze pentru naşterea prin operaţie cezariană programată.	B
Argumentare	Nu este clar dacă operaţia cezariană programată reduce riscul transmiterii verticale la gravidele cu nivele virale nedetectabile la naştere şi/sau sub HAART. (11)	IV
	Studiile controlate randomizate disponibile au fost realizate înaintea introducerii HAART şi nu sunt date despre încărcătura virală.	
	Există date (limitate) provenite din studii care nu raportează un efect protector al naşterii prin operaţie cezariană la paciente sub HAART. (12, 13)	III
	Un argument pentru operaţia cezariană este necesitatea evitării travaliilor prelungite, cu perioadă lungă de membrane rupte sau cele care se termină prin cezariană de urgenţă. (11)	IIb
Standard	Medicul trebuie să informeze pacienta infectată cu HIV, cu viremie nedetectabilă, că riscul de transmitere perinatală a infecţiei este foarte mic, sub 2%, chiar în cazul naşterii pe cale vaginală şi că nu există date actuale care să certifice că alegerea operaţiei cezariene scade riscul transmiterii infecţiei sub această valoare.	A
Argumentare	Operaţia cezariană prezintă un risc crescut comparativ cu naşterea pe cale vaginală şi aceste riscuri trebuie apreciate în comparaţie cu beneficiul efectuării operaţiei cezariene în această situaţie. (5, 14 - 19)	Ib
> Standard	Medicul trebuie să ţină cont în strategia terapeutică de opţiunea gravidei de a naşte pe cale vaginală.	C
Argumentare	Unele paciente pot alege naşterea pe cale vaginală datorită dorinţei de sarcini ulterioare, în condiţiile dificultăţii/imposibilităţii unei intervenţii chirurgicale consecutive. (2)	IV
> Opţiune	Medicul poate opta pentru acest tip de naştere la multiparele (marile multipare în special) cu antecedente de naştere pe cale vaginală, dacă au HIV-RNA < 50 copii/ml şi dacă pacientele o solicită.	A
Argumentare	Pacientele cu naşteri pe cale vaginală în antecedente pot fi bune candidate pentru această opţiune (2) şi pot opta pentru ea. (3)	Ib
Recomandare	Se recomandă medicului să asiste naşterea pe cale vaginală (3) la pacientele HIV pozitive care intră în travaliu şi la care acesta progresează rapid sau la cele care se prezintă în expulzie.	C
Standard	Medicul trebuie ca la pacientele care nasc pe cale vaginală să le păstreze membranele intacte în travaliu cât mai mult timp. (11)	C
> Standard	Medicul trebuie să clampeze cordonul ombilical cât mai repede. (11)	C

> Standard	Medicul trebuie să indice ca nou-născutul să fie spălat imediat după naștere. (11)	
> Standard	Medicul trebuie să evite plasarea electrozilor pe scalpul fetal sau prelevarea de sânge fetal. (11)	C
> Standard	La pacientele HIV pozitive care nasc pe cale vaginală, medicul trebuie să indice ca HAART să fie continuat în timpul travaliului, chiar dacă nivelul viral este nedetectabil.	A
Argumentare	În cazul necesității administrării de Zidovudinum (exemplu: în cazul unui nivel viral detectabil), aceasta trebuie făcută de la debutul travaliului și până la clamparea cordonului ombilical. (11) ZDV 600 mg se administrează p.o. (sau i.v.) la începutul travaliului, apoi 300 mg la fiecare 3 ore asociat cu 3TC 150 mg inițial, apoi 150 mg la 12 ore).	Ib
> Opțiune	În cazul nașterii pe cale vaginală, medicul poate opta pentru stimularea travaliului cu substanțe ocitocice pentru a dirija nașterea. (11)	C
> Standard	La pacientele HIV pozitive aflate în travaliu, medicul trebuie să finalizeze nașterea prin operație cezariană în caz de indicații obstetricale materno-fetale.	E
> Opțiune	La pacientele HIV pozitive aflate în travaliu, medicul poate finaliza nașterea prin operație cezariană (în afara indicațiilor nelegate de infecția cu HIV): - pentru scurtarea perioadei de membrane rupte (în cazul unei dilatații mici) sau - când se anticipează un travaliu prelungit (11)	B
Argumentare	În studii realizate înaintea introducerii HAART, membranele rupte de peste 4 ore sunt asociate cu dublarea riscului de transmitere verticală; fiecare oră în plus de membrane rupte, până la 24 ore, se asociază cu o creștere a riscului cu 2%. (20) Nu se cunoaște relevanța acestor aserțiuni în cazul pacientelor sub HAART. (11)	IIa
Standard	În cazul membranelor rupte prematur (în travaliu sau nu) medicul trebuie să pună în balanță riscul transmiterii verticale cu cel al prematurității.	B
Argumentare	Analiza comparativă a celor doi factori de risc cu implicații terapeutice opuse (3) va ține seama și de faptul că nou-născuții prematuri au un risc crescut de infectare. Acest fapt se poate datora corioamniotitei subiacente (21) sau susceptibilității crescute de infectare din cauza imaturității imunologice, incompetenței barierelor mucoase sau nivelului redus de anticorpi materni. (11)	IIa
> Standard	În cazul membranelor rupte prematur medicul trebuie să indice corticoterapia pentru inducerea maturității pulmonare fetale, conform ghidului de practică respectiv.	C
Argumentare	Nu se cunosc contraindicații ale tratamentului de scurtă durată cu glucocorticoizi la gravidele HIV pozitive. (11)	IV

9 CONDUITA MATERNĂ ÎN LĂUZIE

9.1 Evaluare (aprecierea riscului) și diagnostic

Standard	Monitorizarea clinică și paraclinică și tratamentul antiretroviral în interes matern al pacientelor HIV pozitive trebuie efectuate de către medicul de specialitate boli infecțioase și după naștere. (2)	C

9.2 Conduită

Standard	Medicul trebuie să consilieze pacientele să nu își alăpteze copiii în lăuzie și, în cazul acceptului acestora, să indice tratament pentru ablactare.	A
Argumentare	Alăptarea la sân crește riscul de transmitere verticală HIV cu 14% în cazul mamelor infectate pergestațional și cu 30% în cazul mamelor infectate în lăuzie. (1 - 4)	Ib
Standard	Medicul și personalul medical trebuie să acorde lehuzei HIV pozitivă o îngrijire medicală similară cu cea a lehuzelor seronegative și o atenție deosebită acordată susceptibilității crescute la infecție. (2 - 4)	C
Recomandare	Se recomandă medicului să indice, pentru mama HIV pozitivă, o metodă contraceptivă eficientă (2, 3) înainte de reluarea vieții sexuale de către aceasta.	C

10 CONDUITA NEONATALĂ

10.1 Conduită

Recomandare	Se recomandă medicului neonatolog să preia imediat de la naştere nou-născutul care, împreună cu medicul de specialitate boli infecţioase, îi vor acorda toate îngrijirile medicale necesare. (1)	C
> Standard	Medicul trebuie să indice ca nou-născutul să fie spălat imediat după naştere. (1)	C
Standard	Toţi nou-născuţii mamelor HIV pozitive trebuie tratați de către medicul neonatolog şi de specialitate boli infecţioase cu TARV de la naştere.	A
Argumentare	Profilaxia post-expunere în postpartum oferă protecţie împotriva infecţiei HIV şi pentru nou-născuţii proveniţi din mame care nu au putut fi cuprinse în programul de management al infecţiei HIV în timpul sarcinii sau pe parcursul naşterii. (2)	Ib
Standard	Nou-născuţii proveniţi din mame care au primit Zidovudinum antenatal sau intrapartum - singură sau în combinaţie cu alte antiretrovirale - trebuie tratați de către medicul neonatolog şi de specialitate boli infecţioase cu Zidovudinum în monoterapie. (1)	C
Opţiune	Nevirapinum administrat în doză unică în primele 3 zile de viaţă ale nou-născutului poate fi utilizată la nevoie, în locul Zidovudinum-ului de către medicul neonatolog la recomandarea medicului de specialitate boli infecţioase. (3)	A Ia
Opţiune	Medicul poate opta pentru profilaxia antiretrovirală sub forma unui regim cu două antiretrovirale (inhibitoare nucleozidice de reverstranscriptază): Zidovudinum şi Lamivudinum. (4)	C
Opţiune	Nou-născuţii pot fi tratați cu HAART de către medicul neonatolog şi de specialitate boli infecţioase în cazul mamelor care au început TARV târziu în timpul sarcinii (cu cel mult 4 săptămâni înainte de naştere).	C
Argumentare	Copii bolnavi sau născuţi prematur pot să nu tolereze terapia per os - iar Zidovudinum este singurul antiretroviral disponibil în formă intravenoasă. (5)	IV
> Recomandare	La mamele care nu au început TARV târziu în timpul sarcinii, se recomandă oprirea tratamentului nou-născutului de către medicul neonatolog şi de specialitate boli infecţioase după 6 săptămâni. (3, 6)	A
Standard	Medicul neonatolog şi de specialitate boli infecţioase trebuie să indice evitarea alăptării nou-născutului cu laptele matern.	A
Argumentare	Alimentaţia cu lapte matern este considerată un factor de risc al transmiterii verticale, iar evitarea acesteia este demonstrată a reduce acest risc. (7, 8)	Ib

10.2 Urmărire şi monitorizare

Recomandare	Se recomandă medicului neonatolog şi de specialitate boli infecţioase să indice testarea nou-născuţilor:
	- la naştere
	- în primele 2 zile
	- apoi la:
	  - 2 săptămâni
	  - 2 luni
	  şi la
	  - 4 - 6 luni
	La fiecare 6 luni până la 18 luni se realizează teste ELISA şi Western-Blot. (1)
		E

> Standard	Medicul de specialitate boli infecţioase trebuie să confirme absenţa infectării copilului printr-un test negativ la 18 luni.	C
Argumentare	În cazul copiilor care nu sunt alăptaţi la sân, 99% dintre cei confirmaţi negativi prin PCR (polymerase chain reaction) la 18 luni nu sunt infectaţi. (1)	IV
> Standard	Medicul trebuie să indice ca diagnosticul infecţiei neonatale să fie realizat prin amplificare virală directă (PCR).	C
Argumentare	Anticorpii materni traversează bariera placentară şi sunt detectaţi la majoritatea nou-născuţilor proveniţi din mame HIV pozitive. (1)	IV

11 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Health Protection Agency. HIV and Sexually Transmitted Infections Reviewed on 24 November 2003 Renewing the focus: HIV and other Sexually Transmitted Infections in the United Kingdom in 2002 Annual Report, November 2003. (www.hpa.org.uk/infections/topics_az/hiv_and_sti/publications/annual2003/annual2003. htm).
2. Centrul Naţional pentru Organizarea şi Asigurarea Sistemului Informaţional şi Informatic în Domeniul Sănătăţii. http://www.ms.ro/
3. Institutul de boli infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş" Compartimentul pentru monitorizarea şi evaluarea infecţiei HIV/SIDA în România. www.cnlas.ro/hiv/statistica.htm.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of HIV in pregnancy. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); No. 39, 2004. http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=522
5. Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995; 8:506-10.
6. Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. JAMA 2001; 285:709-12.
7. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. AIDS 1999; 13:1377-85.
8. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med 1999; 341:394-402.
9. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med 1999; 341:385-93.
10. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. J Infect Dis 2001; 183:539-45.
11. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. European Collaborative Study. Lancet 1992; 339:1007-12.
12. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. Lancet 1992; 340:585-8.
13. National Guideline Clearinghouse. Management of HIV in pregnancy. 2004 http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7676&nbr=004475&string=Management+AND+HIV+AND+pregnancy

Conduita pregestaţională

1. Smith JR, Forster GE, Kitchen VS, Hooi YS, Munday PE, Paintin DB. Infertility management in HIV positive couples: a dilemma. BMJ 1991; 302:1447-50.
2. Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. Lancet 1997; 349:850-1.
3. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P, et al. Insemination of HIV negative women with processed semen of HIV-positive partners. Lancet 1992; 340:1317-19.
4. Gilling-Smith C. HIV prevention. Assisted reproduction in HIV discordant couples. AIDS Read 2000; 10:581-7.
5. Gilling-Smith C, Smith JR, Semprini AE. HIV and infertility: time to treat. There's no justification for denying treatment to parents who are HIV positive. BMJ 2001; 322:566-7.
6. Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Exposito R, Huguet J. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from an HIV-1-seropositive man. Hum Reprod 1998; 13:3247-9.

Asistenţa prenatală

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of HIV in pregnancy. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); No. 39, 2004. http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=522
2. NHS Executive. Reducing mother to baby transmission of HIV. Health Service Circular. HSC 1999/183.2002. London: Department of Health; 1999.
3. Cliffe S, Tookey PA, Nicoll A. Antenatal detection of HIV: national surveillance and unlinked anonymous survey. BMJ 2001; 323:376-7.
4. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD000102.
5. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:484-94.
6. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. Lancet 1999; 353:1035-9.
7. Joint statement of ACOG/AAP on human immunodeficiency virus screening, 2006.
8. ACOG Committee Opinion Number 304. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. 2004. www.acog.org/from_home/publications/ethics/co363.pdf
9. National Guideline Clearinghouse. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. 2006. http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=9799&nbr=005246&string=%22 Revised+recommendations+for+HIV+testing+of+adults%2c+adolescents%2c%22+and+%22pregnant+women+in+health-care+settings%22

10. Institutul de boli infecţioase "Prof. Dr. Matei Balş" Compartimentul pentru monitorizarea şi evaluarea infecţiei HIV/SIDA în România. www.cnlas.ro/hiv/statistica.htm.
11. Legea nr. 584/8 noiembrie 2002 privind măsurile de prevenire a răspândirii maladiei SIDA în România şi de protecţie a persoanelor infectate cu HIV sau bolnave de SIDA. sida_info.tripod.com/id36.htm
12. CDC - Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006. http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/toc.htm
13. National Institute for Clinical Excellence. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London: RCOG Press; 2003. www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Antenatal_Care.pdf
14. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. HIV Med 2001; 2:314-34.
15. Art. 196, Codul Penal - republicat în M.O. nr. 65/16.04.1997 şi modificările din O.U.G. nr. 58/23.05.2002 privind modificarea şi completarea unor dispoziţii din Codul penal (publicat în Monitorul Oficial, partea I, nr. 351 din 27 mai 2002).
16. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, Chaisilwattana P, Young NL, Mock PA, et al. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervico-vaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. J Infect Dis 2000; 181:99-106.
17. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T, et al. Correlation of human immuno-deficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. J Infect Dis 1999; 179:871-82.
18. Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. Lancet 2001; 358:1593-601.
19. Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, Ettiegne-Traore V, Coulibaly IM, Yeboue KM, et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. AIDS 1997; 11:85-93.
20. Lawn SD, Subbarao S, Wright JT, Evans-Strickfaden T, Ellerbrock TV, Lennox JL, et al. Correlation between human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in the female genital tract and immune activation associated with ulceration of the cervix. J Infect Dis 2000; 181:1950-6.
21. Hashemi FB, Ghassemi M, Faro S, Aroutcheva A, Spear GT. Induction of human immunodeficiency virus type 1 expression by anaerobes associated with bacterial vaginosis. J Infect Dis 2000; 181:1574-80.
22. Hashemi FB, Ghassemi M, Roebuck KA, Spear GT. Activation of human immunodeficiency virus type 1 expression by Gardnerella vaginalis. J Infect Dis 1999; 179:924-30.
23. Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA, Kumwenda NI, Mtimavalye LA, Yang LP, et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. AIDS 1998; 12:1699-706.
24. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342:1500-7.
25. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. N Engl J Med 1995; 333:1737-42.
26. Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I, Verhofstede C, Claeys P, Chohan V, et al. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:262-9.
27. Registry Project Office. The Antiretroviral Pregnancy Registry (Interim Report) 1 Jan 1989 - 31 July 2000. Wilmington, NC: Registry Project Office; 2002.
28. Jungmann EM, Mercey D, DeRuiter A, Edwards S, Donoghue S, Booth T, et al. Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities - Sex Transm Infect 2001; 77:441-3.
29. Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH, de Ruiter A, McG Thom SA, Hughes AD, et al. Preeclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. Lancet 2002; 360:1152-4.
30. Collier Smyth A. Important drug warning: Zerit and Videx. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/zerit&videx_letter.ht

Terapia antiretrovirală în sarcină

1. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD000102.
2. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. HIV Med 2001; 2:314-34.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. October 12, 2006. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5019a2.htm
4. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternalinfant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 1994; 331:1173-80.
5. Legea nr. 584/8 noiembrie 2002 privind măsurile de prevenire a răspândirii maladiei SIDA în Romania şi de protecţie a persoanelor infectate cu HIV sau bolnave de SIDA. sida_info.tripod.com/id36.html
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of HIV in pregnancy. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); No. 39, 2004. http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=522
7. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. J Infect Dis 2001; 183:539-45.
8. Treatment for Adult HIV Infection. 2006. Recommendations of the International AIDS Society - USA Panel, JAMA, 2006; 296:827-843.

9. CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. MMWR, October 29, 2004 - accessed February 10, 2005 at http://AIDSinfo.nih.gov.
10. Baylor MS, Johan - Liang R. Hepatotoxicity associated with neviparine use. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 35:S21-S33.
11. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med 1999; 341:394-402.
12. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med 1999; 341:385-93.
13. Benea E.O, Streinu-Cercel A. Ghid Terapeutic în Infecţia HIV/SIDA Adolescenţi şi Adulţi, Ministerul Sănătăţii, 2006, 103-121;
14. Bartlett G.J., Gallant E.J, Medical Management oh HIV Infection, Jonhs Hopkins Medicine, 2005 - 2006, 114-123;
15. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States-Public Health Service Task Force, Oct. 12; 2006.

Modul de naştere, asistenţa la naştere

1. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD000102.
2. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. HIV Med 2001; 2:314-34.
3. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. Lancet 1999; 353:1035-9.
4. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340:977-87.
5. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. J Infect Dis 2001; 183:539-45.
6. Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, Fiore S, Savasi V, Muggiasca ML, et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV positive women. AIDS 1995; 9:913-7.
7. Maiques-Montesinos V, Cervera-Sanchez J, Bellver-Pradas J, Abad-Carrascosa A, Serra-Serra V. Post-caesarean section morbidity in HIV positive women. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78:789-92.
8. Grubert TA, Reindell D, Kastner R, Lutz-Friedrich R, Belohradsky BH, Dathe O. Complications after caesarean section in HIV-1-infected women not taking antiretroviral treatment. Lancet 1999; 354:1612-3.
9. Towers CV, Deveikis A, Asrat T, Major C, Nageotte MP. A "bloodless cesarean section" and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:708-14.
10. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics 21st ed, McGraw-Hill New York 2001, p 692-5.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of HIV in pregnancy. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); No. 39, 2004. http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=522
12. Beckerman KP, Morris AB, Stek A. Mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1. N Engl J Med 1999; 341:205-6.
13. Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. Determinants of mother to infant human immunodeficiency virus 1 transmission before and after the introduction of zidovudine prophylaxis. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156:915-21.
14. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 2005.106 (3):665-6.
15. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 2002.29 (5):484-94.
16. European Collaborative Study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. European collaborative study. AIDS, 2001.15 (6):761-70.
17. Harris NH, Thompson SJ, Ball R, et al. Zidovudine and perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a population-based approach. Pediatrics, 2002.109 (4):e60. URL:http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/e60
18. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 and the risk of perinatal transmission. N Engl J Med, 1999.341 (6):394-402.
19. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med, 1999.341 (6):385-93.
20. International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. AIDS 2001; 15:357-68.
21. Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I, Verhofstede C, Claeys P, Chohan V, et al. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29:262-9.

Conduita maternă în lăuzie

1. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. Lancet 1992; 340:585-8.
2. Benea Elisabeta O, Tica V, Cocu M - Manual de îngrijire a femeii gravide infectate cu HIV, Bucureşti 2002; 177.
3. Tica V. Rolul medicului obstetrician în prevenirea transmiterii verticale a infecţiei HIV. Bucureşti 2002; 31.
4. Tica V. Rolul moaşei în prevenirea transmiterii verticale a infecţiei HIV. Bucureşti 2002; 31.

Conduita neonatală

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Management of HIV in pregnancy. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); No. 39, 2004. http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=522
2. Taha TE, Kumwenda NL, Gibbons A, Broadhead RL, Lema V, Liomba G, Nkhoma C, Miotti PG, Hoover DR. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomized clinical trial. Lancet. 2003; 362:859-868.
3. Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006 Issue 4. www.cochrane.org/reviews/en/ab003510.html
4. Benea E.O. Streinu-Cercel A. Ghid Terapeutic în Infecţia HIV/SIDA Adolescenţi şi Adulţi, Ministerul Sănătăţii, 2006, 103-121;
5. Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. HIV Med 2001; 2:314-34.
6. Kind C, Rudin C, Siegrist CA et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. AIDS, 1998.12 (2):205-10.
7. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. Lancet 1992; 340:585-8.
8. Leroy V, Newell ML, Dabis F, Peckham C, Van de Perre P, Kind C, Simonds RJ, Wiktor S, Msellati P, International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. Lancet. 2003:362: 1171-1177.

ANEXE

13.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
13.2. Medicaţia menţionată în ghid

13.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și

	controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

13.2 Medicaţia menţionată în ghid

Numele medicamentului	NELFINAVIRUM (NFV)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri Este retras momentan de pe piaţă. Nu se administrează decât dacă nu există altă alternativă terapeutică (ghid revizuit în 2 noe. 2007) fiind teratogen, mutagen şi carcinogen la animale fără a se putea demonstra aceste efecte la om
Doza pentru adulţi	Administrare orală: comprimate, pulbere, suspensie
Contraindicaţii	Asocierea cu: antihistaminice, sedative-hipnotice, derivaţi de Ergotaminum, Amiodaronum, Chinidinum, Rifampicinum, Lovastatinum, Simvastatinum
Interacţiuni	Creşte nivelurile serice ale IDV, SQV, Rifabutinum, Atorvastatinum, Ciclosporinum, Sildenafilum
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile Raport nou-născut/mamă (pasaj transplacentar) - 1
Atenţie!	Diaree, erupţii cutanate, flatulenţă, greaţă, dureri abdominale, astenie, neutropenie, creşterea enzimelor hepatice, anemie, leucopenie, trombopenie, lipodistrofie, cefalee, hipersensibilitate, acidoza metabolică.

Numele medicamentului	ZIDOVUDINUM (ZDV)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri. Se poate administra împreună cu alimentele.
Doza pentru adulţi	Administrare orală: comprimate, pulbere, suspensie i.v.: soluţie perfuzabilă 300 mg x 2/zi Profilaxie antiretrovirală: 2 mg/kg la 6 ore timp de 6 săptămâni
Contraindicaţii	Asocierea cu d4T, Ribavirinum
Interacţiuni	Creşterea toxicităţii ZDV în asocierile cu Ganciclovirum, IFN-alfa, TMP/SMX, Acyclovirum, Probenecidum, Atovaquonum, Metadonum, Fluconazolum
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină Raport nou-născut/mamă (pasaj transplacentar) - 0,9
Atenţie!	Greţuri, vărsături, cefalee, afectare hepatică, anemie macrocitară, afectare cardiacă, dureri musculare, granulocitopenie

Numele medicamentului	LAMIVUDINUM (3TC)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri Se poate administra împreună cu alimentele.
Doza pentru adulţi	Administrare orală: comprimate şi soluţie/sirop 150 mg x 2/zi sau 300 mg/zi - priză unică Profilaxie antiretrovirală: Lamivudinum 2 mg/kg la 12 ore timp de 6 săptămâni
Contraindicaţii	Nu sunt citate.
Interacţiuni	Asocierea cu TMP/SMX creşte nivelurile serice ale 3TC.

Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină Raport nou-născut/mamă (pasaj transplacentar) - 1
Atenţie!	Erupţii cutanate, febră, dureri abdominale, greţuri, vărsături, afectare neurologică periferică, depresie, cefalee, fotofobie, insomnie, pancreatită, căderea părului, anemie, leucopenie, acidoză lactică cu steatoză hepatică; foarte rar insuficienţă hepatică fulminantă, rabdomioliză.

Numele medicamentului	ZALCITABINUM (ddC)
Indicaţii	Scoasă din uz
Doza pentru adulţi	Administrare orală: tablete
Contraindicaţii	Asocierea cu ddI
Interacţiuni	Cimetidinum, Amfotericinum, Aminoglicozidele, Foscarnetum-ul îi scad clearence-ul renal. Antiacidele scad absorbţia.
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină Raport nou-născut/mamă (pasaj transplacentar) - 0,3 - 0,5
Atenţie!	Neuropatie periferică, ulceraţii orale şi esofagiene, stomatită aftoasă, disfagie, dureri abdominale, pancreatită, anemie, leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie, acidoză lactică, hepatomegalie cu steatoză severă, creşteri ale transaminazelor, cefalee, astenie, febră, erupţii cutanate, mialgii, cardiomiopatie, artralgii

Numele medicamentului	DIDANOSINUM (ddI)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri.
Doza pentru adulţi	Administrare orală: tablete, pudră pediatrică pentru soluţie orală, capsule enterice > 60 kg. - 200 mg x 2/zi sau 400 mg/zi - priză unică < 60 kg. - 125 mg x 2/zi sau 250 mg/zi - priză unică
Contraindicaţii	Nu sunt citate.
Interacţiuni	Scade absorbţia ketoconazolum-ului, Itraconazolum-ului, Dapsonum-ului, Tetraciclinelor, Sărurilor de fier, Fluorchinolonelor, IDV, ATV, RTV, NFV; Tenofovirum-ul creşte nivelurile serice de ddI.
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile Raport nou-născut/mamă (pasaj transplacentar) - 0,5
Atenţie!	Polineuropatie periferică senzitivă, pancreatită acută, diaree, vărsături, dureri abdominale, creşteri ale transaminazelor, acidoză lactică, steatoză hepatică severă, creşteri ale trigliceridelor, hiperglicemie, anemie, leucopenie, trombocitopenie, nevrită optică, cefalee, erupţii cutanate, hiperuricemie, insomnie, ulceraţii esofagiene, cardiomiopatie, pancitopenie, nevrită optică, pancreatită acută

Numele medicamentului	STAVUDINUM (d4T)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri.
Doza pentru adulţi	Administrare orală: soluţie, capsule > 60 kg. - 40 mg x 2/zi < 60 kg. - 30 mg x 2/zi
Contraindicaţii	Nu sunt citate.
Interacţiuni	Nu sunt citate.
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină Raport nou-născut/mamă (pasaj transplacentar) - 0,8
Atenţie!	Neuropatie periferică, manifestări de tip sindrom Guillain Barre, greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, pancreatită acută, creşteri ale

	transaminazelor, acidoză lactică, steatoză hepatică severă, sindrom lipodistrofic, tulburări de somn, erupţii cutanate, cefalee, ulceraţii esofagiene, macrocitoză

Numele medicamentului	RITONAVIRUM (RTV)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri. Administrarea cu alimente creşte absorbţia. Se utilizează de regulă pentru potenţarea (boostarea) activităţii celorlalţi inhibitori de protează.
Doza pentru adulţi	Administrare orală: capsule, soluţie 600 mg x 2/zi; terapia se iniţiază cu doze de 300 mg x 2/zi cu creştere progresivă la interval de câte 5 zile În situaţia de potenţare (boostare) a celorlalţi IP, doza este de 100 mg x 2/zi.
Contraindicaţii	Asocierea cu: Piroxicamum, Antihistaminice, Sedative-Hipnotice, derivat de Ergotaminum, Amiodaronum, Rifampicinum, Encaidinum, Flecaidinum, Chinidinum, Propafenonum, Lovastatinum, Simvastatinum, Neuroleptice
Interacţiuni	Creşte nivelurile serice de: Claritromicinum, Ketoconazolum, Rifabutinum, Sildenafilum, ATV, SQV, NFV, Dexamethaszonum, Prednisonum, Ciclosporinum, Atorvastatinum, Cerivastatinum, Diltiazemum, Verapamilum, Diazepamum, Flurazepamum
Sarcină şi alăptare	Categoria B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depăşească riscurile Raport nou-născut/mamă (pasaj transplacentar) - 0,15 - 0,64
Atenţie!	Greţuri, vărsături, diaree, anorexie, dureri abdominale, pancreatită, parestezii periferice, cefalee, astenie, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, hiperglicemie, cetoacidoză diabetică, sindrom lipodistrofic, creşteri ale transaminazelor, reacţii alergice, osteonecroză, toxicitate hepatică crescută la pacienţii coinfectaţi cu HBV sau HCV.

Numele medicamentului	NEVIRAPINUM (NVP)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri.
Doza pentru adulţi	Administrare orală: suspensie orală, tablete 400 mg/zi - în priză unică sau 200 x 2/zi; se începe cu 1/2 din doză, timp de 2 săptămâni
Contraindicaţii	Nu sunt citate.
Interacţiuni	Scade concentraţiile serice ale: Ketoconazolum-ului, Metadonum, IDV, SQV, LPV/r, Anticoncepţionalelor orale. Rifampicinum, Rifabutinum scad concentraţia serică a NVP.
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină Raport nou-născut/mamă (pasaj transplacentar) - 1
Atenţie!	Erupţii cutanate, uneori severe, ce impun întreruperea tratamentului, greţuri, vărsături, diaree, hepatită postmedicamentoasă şi colestatică, febră, cefalee, somnolenţă, astenie; hepatotoxicitate la femeile "naive" cu CD4 > 250 cel./mmc şi la bărbatul cu CD4 > 400 cel./mmc, fapt ce impune monitorizarea atentă a funcţiei hepatice în primele 4 - 6 săptămâni de tratament; febră, cefalee

	EFAVIRENZUM (EFV)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri.
Doza pentru adulţi	Administrare orală: capsule, tablete 600 mg/zi - priză unică, seara la culcare
Contraindicaţii	Efect teratogen - contraindicat la femeia gravidă Asocierea cu: Antihistaminice, Sedative-Hipnotice, derivaţi de Ergotaminum, Warfarinum, Anticoncepţionale orale

Interacţiuni	Scade concentraţia serică a Claritromicinum, ATV, SQV, IDV, LPV/r. Rifampicinum, Rifabutinum, Fenobarbitalulum, Fenitoinumul, scad concentraţia serică a EFV.
Sarcină şi alăptare	Categoria D - administrare doar când beneficiul depăşeşte riscul în sarcină Trece transplacentar
Atenţie!	Stare confuzională, tulburări de gândire, ameţeli, cefalee, depresie, tulburări de vedere, anxietate, reacţii paranoide, maniacale, erupţii cutanate morbiliforme, creşterea transaminazelor, creşterea colesterolului, greţuri, diaree, dureri abdominale, pancreatită, ginecomastie, cefalee, lipodistrofie, constipaţie, malabsorbţie, mialgii, miopatii, dispnee.

Numele medicamentului	INDINAVIRUM (IDV)
Indicaţii	Tratamentul infecţiei HIV/SIDA împreună cu alte ARV-uri.
Doza pentru adulţi	800 mg x 3 ori/zi
Contraindicaţii	Asocierea cu: Antihistaminice, Sedative-Hipnotice, derivaţi de Ergotaminum, Rifampicinum, ATV.
Interacţiuni	Creşte nivelurile serice ale Rifabutinum-ului, NFV, SQV. Ketoconazolum-ul, Itraconazolum-ul, Claritromicinum, NFV cresc nivelurile serice de IDV.
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţă incertă a utilizării în sarcină
Atenţie!	Nefrolitiază, colică renală, hematurie, dureri abdominale, greţuri, hiperglicemie, pancreatită, cetoacidoză diabetică, hiperbilirubinemie, creşterea transaminazelor serice, pancitopenie, cefalee, reacţii alergice cutanate, gust metalic, ginecomastie, artralgii, parestezii orale, depresie, foarte rar hepatite severe.

Numele medicamentului	PENTAMIDINUM
Indicaţii	Profilaxia pneumoniei cu Pneumocistis jiroveci (PCP) - forma de administrare în aerosoli: tratamentul pneumoniei cu P. Jiroveci-intravenos
Doza pentru adulţi	300 mg/lună prin nebulizare (300 mg în 6 ml apă distilată sterilă, debit 6 l/min, nebulizator tip Respirgard II); iv 3 - 4 mg/kg în minim 1 oră, 21 zile
Contraindicaţii	Aerosoli: TBC pulmonar (se tratează anterior administrării de pentamidină existând risc de transmitere TB la personalul medical şi pacienţi)
Interacţiuni	Forma de administrare parenterală nu se asociază cu medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, amfotericina B, foscarnet, cidofovir)
Sarcină şi alăptare	Categoria C - siguranţa incertă a utilizării în sarcină
Atenţie!	Aerosoli: tuse, dispnee, wheezing, laringită, durere retrosternală Forma iv: toxicitate renală, hipotensiune arterială, aritmii ventriculare, hipo/hiperglicemie, leucopenie, trombocitopenie, erupţii cutanate, tulburări digestive (greţuri, vărsături, dureri abdominale, anorexie, hepatită, creşterea amilazelor), febră, confuzie, reacţie anafilactică

Numele medicamentului	EMTRICITABINUM
Indicaţii	În tratamentul infecţiei HIV asociat altor antiretrovirale; activ şi pe VHB Face parte din clasa INRT
Doza pentru adulţi	Administrare orală, capsule 200 mg Doza unică 200 mg/zi
Contraindicaţii	Nu sunt citate
Interacţiuni	Nu se cunosc
Sarcină şi alăptare	Categoria B

Atenţie!	Toxicitate minimă. Ocazional: greţuri, diaree, cefalee, astenie, rash, acidoză lactică şi steatoză. În cazul co-infecţiei HIV-VHB, sistarea poate determina creşterea transaminazelor

ANEXA 14

Cancerul de col uterin

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Diagnosticul leziunilor preinvazive
5.1.1 Examenul citologic Babeş-Papanicolaou (BP)
5.1.2 Screeningul HPV
5.1.3 Colposcopia
5.1.4 Curetajul endocervical
5.1.5 ERAD
5.1.6 Conizaţia cervicală
5.2 Diagnosticul carcinomului invaziv
5.3 Evaluarea preterapeutică în cancerul invaziv al colului uterin
6 Conduită
6.1 Carcinomul in situ (carcinomul intraepitelial, CIN III): Stadiul 0
6.2 Stadiul IA
6.2.1 Stadiul IA1
6.2.2 Stadiul IA2
6.3 Stadiul IB
6.3.1 Stadiul IB1
6.3.2 Stadiul IB2
6.4 Stadiul II
6.4.1 Stadiul IIA
6.4.1.1 Stadiul IIA cu Tumoră cervicală de dimensiuni < 4 cm
6.4.1.2 Stadiul IIA cu Tumoră cervicală de dimensiuni > 4 cm
6.4.2 Stadiul IIB
6.5 Stadiul III
6.6 Stadiul IV
6.6.1 Stadiul IVA
6.6.2 Stadiul IVB
6.7 Situaţii particulare
6.7.1 Cancerul colului uterin restant
6.7.2 Cancerul de col uterin asociat sarcinii
6.7.2.1 Carcinomul cervical in situ
6.7.2.2 Stadiul IA1
6.7.2.3 Trimestrul I de sarcină
6.7.2.4 Trimestrul II de sarcină
6.7.2.5 Trimestrul III de sarcină
6.7.3 Cancerul de col descoperit accidental după histerectomia totală simplă
6.7.4 Cancer de col uterin recidivat sau metastazat
6.7.5 Cancer de col uterin cu complicaţii hemoragice
7 Urmărire şi monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
14.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
14.2 Sistemul Bethesda 2001 de clasificare a citologiei cervicale
14.3 Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin
14.4 Stadializarea FIGO modificată de MD Anderson Cancer Center (MDACC)
14.5 Stadializarea TNM a cancerului de col
14.6 Clasificarea histologică a cancerului de col
14.7 Medicamente menţionate în ghid şi utilizate în tratamentul cancerului de col

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gh. Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. V. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. F. Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor
- Dr. Laura Giurcăneanu

Membri
- Profesor Dr. Dimitrie Nanu
- Profesor Dr. Bogdan Marinescu
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Integrator
- Dr. Alex Epure

Evaluatori externi

- Profesor Dr. Viorica Nagy
- Profesor Dr. Nicolae Ghilezan

Abrevieri

ADN	acid dezoxiribonucleic
ACE	antigen carcinoembrionar
AGC	Atypical Glandular Cells (celule glandulare atipice)
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)

ASC	Atypical Scuamous Cells (celule scuamoase atipice)
ASC-H	atypical scuamous cells - High grade lesions
ASC-US	atypical scuamous cells - undetermined significance (celule scuamoase atipice cu semnificaţie nedeterminată)
BP	Babeş-Papanicolaou
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia (NIC neoplazie intraepitelială cervicală)
cm	centimetri
DT	doza totală
ERAD	Electrorezecţie cu ansa diatermică
extended-field	Câmp extins (tehnica)
FIGO	Federaţia Internaţională de Ginecologie şi Obstetrică (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrique/The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
ggl	ganglioni
Gy	Gray
HCL	Histero-colpectomie lărgită cu limfadenectomie pelvină
HG-SIL	High grade-scuamous intraepithelial lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad înalt)
HRLP	histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină
i.v.	intravenos
LG-SIL	Low grade-scuamous intraepithelial lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad redus)
MDACC	MD Anderson Cancer Center
mg	miligrame
mm	milimetri
m^2	metru pătrat
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
RTE	radioterapie externă
Std	stadiul
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)

1 INTRODUCERE

Pe plan mondial cancerul de col uterin ocupă locul doi (după cancerul mamar) în cadrul tumorilor maligne la femei, reprezentând 6% din totalul cancerelor la femei. (1)

Introducerea în SUA şi ţările din vestul Europei a programului de screening, constând în examen clinic şi citologie cervicală, a determinat reducerea considerabilă a morbidităţii şi mortalităţii prin cancer de col uterin.

În România cancerul de col uterin reprezintă 15% din totalul tumorilor maligne, fiind pe primul loc în cadrul cancerelor genitale feminine (aproximativ 67% din cancerele sferei genitale) şi a doua cauză de deces prin cancer la femei. (1)

Incidenţa cancerului de col uterin este semnificativ mai crescută la femeile cu:

- status socio-economic scăzut
- debut precoce a vieţii sexuale
- promiscuitate sexuală
- sarcini - naşteri multiple
- fumătoare

Principalul factor etiologic al cancerului de col uterin şi al precursorilor săi este virusul Papilloma uman - Human Papilloma Virus (HPV).

HPV, detectat prin tehnologie moleculară, este prezent în aproximativ 90% din cancerele invazive ale colului uterin şi leziunile lor precursoare. (2)

Pentru a putea progresa către o leziune neoplazică, infecţia HPV trebuie să aibă un caracter persistent.

Prognosticul cancerului de col uterin este strâns corelat cu extinderea bolii în momentul stabilirii diagnosticului.

Principalii factori de prognostic sunt:

- stadiul şi volumul tumorii
- invazia ganglionară pelvină şi para-aortică
- tipul histologic şi gradul de malignitate
- invazia vasculară şi limfatică

Întrucât cancerul colului uterin are o lungă perioadă de evoluţie sub forma unor leziuni precursoare, depistarea şi tratarea acestora reprezintă o măsură extrem de eficientă de prevenire a cancerului de col invaziv.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema cancerului de col uterin este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema cancerului de col uterin precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor, şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza diagnosticul şi tratamentul cancerului de col uterin pentru scăderea mortalităţii şi a morbidităţii.

Prezentul Ghid clinic pentru cancerul de col uterin se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicina de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) ce se confruntă cu problematica cancerului de col uterin.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:
- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi.

Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sibiu în perioada 30 noiembrie - 2 decembrie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 2 decembrie 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema "Cancerul de col uterin" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

5.1 Diagnosticul leziunilor preinvazive

5.1.1 Examenul citologic Babeş-Papanicolau (BP)

Recomandare	Pentru depistarea cancerului de col uterin se recomandă medicului să indice pacientelor efectuarea examenului citologic Babeş-Papanicolau (BP) de la vârsta de 18 ani până la vârsta de 65 ani.	A
Argumentare	Depistarea precoce, în fază preinvazivă a leziunilor colului uterin şi tratamentul lor adecvat contribuie la reducerea prevalenţei cancerului invaziv şi la scăderea mortalităţii. Pacientele cu vârsta de peste 65 de ani au un risc scăzut de a dezvolta cancer de col. (1 - 4)	Ia
> Recomandare	După 3 examinări citologice BP consecutive anuale normale, se recomandă medicului să indice ca examinările citologice BP să fie efectuate la un interval de 2 - 3 ani.	B
Argumentare	Studiile efectuate arată că beneficiul screeningului anual prin examen citologic Babeş-Papanicolau (BP) nu este mai mare. (9 - 12, 24, 26)	III
> Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP pentru pacientele care au în antecedente CIN II/III.	B
Argumentare	Pacientele cu CIN II/CIN III sunt încadrate în categoria cu risc crescut de a dezvolta cancer de col. (13, 14, 24)	III
> Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP pentru pacientele care sunt imunodeprimate.	B
Argumentare	Imunosupresia reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de col. (15 - 17)	III
> Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea bianuală prin examen citologic BP pentru pacientele HIV - pozitive, în primul an de la depistare şi apoi anual.	B
Argumentare	Infecţia HIV reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de col. (18 - 23)	IIb
> Standard	În cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie subtotală, medicul trebuie să indice examenul citologic BP anual.	B
Argumentare	Persistenţa bontului cervical implică aceleaşi riscuri de a dezvolta cancer de col. (5 - 11)	III
>> Recomandare	După 3 examinări citologice consecutive anuale normale, în cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie subtotală, se recomandă medicului să indice ca examinările citologice BP să fie efectuate la interval de 2 - 3 ani.	B
Argumentare	Riscul de a dezvolta cancer de col scade semnificativ după 3 examinări citologice BP consecutive normale. (9 - 12, 24 - 26)	III
> Standard	În cazul pacientelor la care s-a practicat histerectomie totală pentru afecţiuni benigne (leiomiom, hiperplazie endometrială), medicul trebuie să nu mai indice examenul citologic BP.	B
Argumentare	Riscul de a dezvolta cancer de col la aceste paciente este absent. (27 - 30)	III
> Standard	În cazul pacientelor diagnosticate cu CIN II/III la care s-a practicat histerectomie totală medicul trebuie să indice urmărirea anuală prin examen citologic BP.	C
Argumentare	Pacientele cu CIN II/CIN III sunt încadrate în categoria cu risc crescut, existând posibilitatea dezvoltării leziunilor preinvazive la nivelul vaginului. (31 - 34)	IV
Opţiune	După vârsta de 65 ani, dacă mai multe examinări consecutive anuale sunt normale, medicul poate indica întreruperea screeningului de depistare a cancerului	B

	cervical prin examen citologic BP.	
Argumentare	Pacientele cu vârsta peste 65 de ani au risc scăzut de a dezvolta cancer de col. (5 - 8, 25)	III
Standard	Medicul trebuie să solicite ca descrierea citologică BP să specifice: - prezența sau absența anomaliilor celulare epiteliale - originea celulelor (scuamoasă sau glandulară) - prezența sau absența unor microorganisme ce sugerează un potențial infecțios (Trichomonas, Candida, Actinomyces, Gardnerella vaginalis)	B
Argumentare	Atitudinea terapeutică variază în funcție de tipul celulelor prezente pe frotiu, uneori rezultatul putând fi modificat prin prezența unei infecții sau de prezența sângelui. (9 - 11)	III
	5.1.2 Screeningul HPV	
Standard	Pentru depistarea cancerului de col uterin se recomandă medicului să indice pacientelor efectuarea screeningului HPV la intervale de 3 ani, de la vârsta de 25 ani până la vârsta de 65 ani.	B
Argumentare	Depistarea precoce, în fază preinvazivă a leziunilor colului uterin și tratamentul lor adecvat contribuie la reducerea prevalenței cancerului invaziv și la scăderea mortalității. Pacientele cu vârsta de peste 65 de ani au un risc scăzut de a dezvolta cancer de col. Screeningul HPV are o specificitate și sensibilitate mai mare pentru cancerul de col uterin decât examenul citologic BP. (35)	III
	5.1.3 Colposcopia	
Standard	În cazul pacientelor cu citologie BP anormală și sau prezența infecției HPV, fără leziune macroscopică cervicală, medicul trebuie să indice: - examinarea colposcopică și - biopsia cervicală	B
Argumentare	Acestea completează informația furnizată de citologia BP. (36, 37)	III
Standard	Medicul trebuie să considere ca nesatisfăcătoare examinarea colposcopică dacă: - zona de tranziție nu se vizualizează complet - leziunea vizibilă se extinde în canalul endocervical - chiuretajul endocervical evidențiază fragmente de displazie cervicală - există discordanță între diversele metode de diagnostic	B
Argumentare	Vizualizarea în întregime a zonei de tranziție este importantă pentru a putea diagnostica sau exclude o leziune cervicală. Când leziunea se extinde către canalul cervical curetajul endocervical devine necesar. (37 - 39)	III
	5.1.4 Curetajul endocervical	
Standard	Dacă la examenul colposcopic nu se evidențiază modificări patologice și pacienta prezintă citologie BP anormală, medicul trebuie să practice chiuretajul endocervical.	C
Argumentare	Practicarea curetajului endocervical poate contribui la stabilirea originii celulelor atipice. (37)	IV
Standard	Dacă la examenul colposcopic nu se vizualizează întreaga joncțiune scuamo-cilindrică, și pacienta prezintă citologie BP anormală, medicul trebuie să practice chiuretajul endocervical.	B
Argumentare	Majoritatea leziunilor își au originea la nivelul joncțiunii scuamo-cilindrice, vizualizarea acesteia în timpul colposcopiei fiind obligatorie. (37 - 39)	III
	5.1.5 ERAD	
Recomandare	Dacă testarea HPV este pozitivă, se recomandă medicului să practice ERAD.	B
Argumentare	ERAD este o metodă de tratament a leziunilor precursoare ale cancerului de col uterin și a infecției HPV. (40)	III
	5.1.6 Conizația cervicală	
Standard	Medicul trebuie să indice conizația în următoarele situații: - nici chiuretajul endocervical nu evidențiază o leziune care să explice citologia BP anormală - în toate cazurile în care colposcopia este nesatisfăcătoare și citologia BP este anormală - Citologia exfoliativă evidențiază o leziune displazică persistentă (LG-SIL, ASC-US, ASC-H), dar colposcopia nu poate evidenția întreaga leziune	B

	- în orice leziune de tip HG-SIL - în orice leziune de tip ASC-H - biopsia cervicală evidenţiază carcinom cervical in situ - biopsia cervicală evidenţiază carcinom microinvaziv - discordanţă între chiuretajul endocervical, citologia BP şi colposcopie - citologic se suspectează adenocarcinom cervical in situ	
Argumentare	Conizaţia are acurateţe superioară chiuretajului endocervical în diagnosticarea leziunilor cervicale. Întrucât cancerul colului uterin are o lungă perioadă de evoluţie sub forma unor leziuni precursoare, depistarea şi tratarea acestora reprezintă o măsură extrem de eficientă de prevenire a cancerului de col invaziv. (38, 39, 41 - 43)	III
	5.2 Diagnosticul carcinomului invaziv	
Standard	Medicul trebuie efectueze examenul ginecologic cu parcurgerea următoarelor etape obligatorii, în diagnosticul cancerului cervical invaziv: - examen cu valvele - tuşeu vaginal - tuşeu rectal	B
Argumentare	Examenul cu valve permite vizualizarea colului uterin iar tuşeul vaginal şi cel rectal aduc informaţii despre invazia ţesuturilor vecine. (44 - 46)	III
Standard	Medicul trebuie să indice biopsierea oricărei leziuni macroscopice suspecte de la nivelul colului pentru confirmarea histologică a diagnosticului.	B
Argumentare	Cel mai frecvent la nivelul colului uterin apar leziuni exofitice, ulcerative sau polipoide, care ridică suspiciunea de carcinom invaziv. (37 - 49)	IIb
> Opţiune	Medicul poate indica chiuretajul biopsic fracţionat de la nivelul canalului endocervical şi a endometrului.	B
Argumentare	Deoarece există posibilitatea extensiei cervicale a unui eventual neoplasm de endometru ceea ce ar modifica planul terapeutic. (37)	IIb
	5.3 Evaluarea preterapeutică în cancerul invaziv al colului uterin	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca examenul clinic, constând în examenul vaginal şi rectal, să fie efectuat de către doi examinatori.	B
Argumentare	Pentru a diminua erorile de stadializare ce pot rezulta din evaluarea subiectivă a dimensiunii tumorii dar mai ales din aprecierea afectării parametrelor. (44, 45)	III
Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca pacientele candidate pentru radioterapie să fie examinate clinic de către un ginecolog şi un radioterapeut.	E
Argumentare	Examinarea de către radioterapeut este necesară acestuia pentru alegerea protocolului radioterapeutic optim. (45)	
> Opţiune	Medicul poate solicita efectuarea examinării clinice a pacientei sub anestezie generală.	B
Argumentare	Anestezia generală are avantajul examinării clinice de către mai mulţi examinatori şi beneficiul adus de relaxarea musculară. (47, 48)	III
Standard	Medicul trebuie să indice cistoscopia în stadiile IIB, III şi IVA ca examinări complementare.	B
Argumentare	În stadiile IIB, III şi IVA afectarea vezicii urinare este posibilă şi cistoscopia este necesară pentru încadrarea stadială corectă a cancerului invaziv al colului uterin. (46, 47)	III
Opţiune	Medicul poate solicita cistoscopia în stadiile IB şi IIA cu tumoră voluminoasă (cu diametrul mai mare de 4 cm).	B
Argumentare	Tumorile voluminoase pot determina afectarea vezicii urinare datorită vecinătăţii anatomice. (46, 47)	III
Opţiune	Medicul poate solicita rectoscopia în prezenţa simptomatologiei rectale indiferent de stadiul bolii.	B
Argumentare	Prezenţa simptomatologiei rectale poate sugera fie o afectare rectală precoce fie poate orienta către un diagnostic diferenţial cu un neoplasm rectal. (45 - 47)	III
Opţiune	Medicul poate solicita rectoscopia în stadiul IVA.	B
Argumentare	În stadiul IVA afectarea rectală este posibilă şi rectoscopia este necesară pentru încadrarea stadială corectă a cancerului invaziv al colului uterin. (45 - 47)	III
Standard	În cadrul evaluării preterapeutice a cancerul invaziv al colului uterin medicul trebuie să indice	E

		următoarele examinări de laborator: - hemoleucogramă - uree - creatinină serică - glicemie - transaminaze hepatice - examen sumar de urină
Argumentare	Este obligatorie o minimă evaluare a funcţiei hematologice, hepatice şi renale. (48)	
Standard	În cancerul invaziv al colului uterin medicul trebuie să indice următoarele examinări imagistice: - radiografia pulmonară - urografia i.v.	B
Argumentare	Radiografia pulmonară este indicată pentru depistarea eventualelor metastaze pulmonare. Urografia este indicată pentru evidenţierea modificărilor renale: stază, hidronefroză, rinichi nefuncţional. (46 - 48)	III
Opţiune	În cancerul invaziv al colului uterin medicul poate solicita tomografia computerizată cu substanţă de contrast i.v.	B
Argumentare	Tomografia computerizată evidenţiază modificările aparatului urinar (poate înlocui urografia), precum şi adenopatiile pelvine (are o specificitate de 97% şi sensibilitate de 25%) şi lomboaortice (sensibilitate de 75% şi specificitate de 91%). (49, 50)	III
Opţiune	Medicul poate să indice în evaluarea preterapeutică a cancerului invaziv al colului uterin: - imagistica prin rezonanţă magnetică - ecografia abdominală sau intravaginală - limfografia	B
Argumentare	Aceste investigaţii nu sunt considerate standard în evaluarea preterapeutică a cancerului invaziv al colului uterin, neavând acurateţe în depistarea adenopatiilor şi nu trebuie recomandate ca investigaţii de rutină. (49, 50)	III
Standard	Pentru stadializarea cancerului de col uterin medicul trebuie să utilizeze stadializarea FIGO.	B
Argumentare	Stadializarea FIGO are avantajul unei largi răspândiri şi întrebuinţări. (44, 46)	III
Opţiune	Pentru stadializarea cancerului de col uterin medicul poate utiliza şi stadializarea FIGO modificată de MD Anderson Cancer Center (MDACC).	B
Argumentare	Această stadializare permite evaluarea mai precisă a extinderii bolii, respectiv a invaziei parametriale în Std. II (1/3 medială sau 2/3 mediale) şi invazia uni- sau bilaterală a parametrului în Std. III. (44, 46, 47)	III
Standard	Când există o incertitudine în stadializarea cancerului de col uterin, medicul trebuie să includă bolnava în stadiul mai puţin avansat.	B
Argumentare	Excesul terapeutic este dăunător. Supratratamentul nu este întotdeauna folositor, generând mai ales complicaţii. (45)	III
Standard	Medicul trebuie să indice ca suspiciunea de invazie vezicală sau rectală să fie confirmate biopsic.	B
Argumentare	Confirmarea biopsică este necesară pentru includerea pacientelor în stadiul IV şi adaptarea strategiei terapeutice. (46 - 48)	III
> Standard	Edemul bulos de la nivelul vezicii urinare şi îngroşarea mucoasei rectale trebuie să nu fie considerate către medic drept criterii definitorii pentru stadializarea cancerului de col.	B
Argumentare	Edemul bulos de la nivelul vezicii urinare şi îngroşarea mucoasei rectale pot avea şi alte cauze decât invazia neoplazică. (46 - 48)	III
Standard	Medicul trebuie să includă pacientele cu hidronefroză sau rinichi nefuncţional, determinat de extinderea tumorii în stadiul IIIB, indiferent de constatările de la nivelul pelvisului.	B
Argumentare	Exceptând cazurile de hidronefroză/rinichi nefuncţional de cauză cunoscută, acestea trebuie interpretate ca o extensie a tumorii cervicale la peretele pelvin şi incluse în stadiul IIIB. (46, 47)	III

6 CONDUITĂ

6.1 Carcinomul in situ (carcinomul intraepitelial, CIN III): Stadiul 0

Standard	Înaintea începerii tratamentului, medicul trebuie să cunoască rezultatul examenului histologic al piesei obţinute prin biopsia dirijată colposcopic sau al piesei de conizaţie.	B
Argumentare	Rezultatul histopatologic este necesar pentru a	III

	exclude o leziune invazivă. (1)	
Standard	Pentru tratamentul carcinomului in situ medicul trebuie să indice conizaţia.	B
Argumentare	În cazul carcinomului in situ, conizaţia este considerată în acelaşi timp diagnostică şi terapeutică. (2 - 4)	III
> Opţiune	Medicul poate realiza conizaţia cu acul diatermic, ansa diatermică sau cu bisturiul clasic.	B
Argumentare	Nu s-a putut stabili superioritatea unei metode faţă de alta, conizaţia cu bisturiul clasic având avantajul unui examen histopatologic mai clar (margini clare), dar şi dezavantajul unei sângerări mai abundente. (3, 8)	III
> Standard	Medicul trebuie să solicite în mod obligatoriu medicului anatomopatolog verificarea histopatologică a marginilor fragmentului excizat.	B
Argumentare	Examinarea atentă a marginilor piesei operatorii este extrem de importantă pentru stabilirea conduitei terapeutice definitive şi a urmăririi postoperatorii. (2, 4)	IIa
>> Standard	Dacă marginile fragmentului excizat sunt negative, medicul trebuie să considere că intervenţia are un caracter curativ.	B
Argumentare	Incidenţa recurenţelor postconizaţie cu margini negative este foarte redusă. (4)	IIa
>> Opţiune	Dacă marginile fragmentului excizat sunt pozitive şi pacienta nu doreşte conservarea fertilităţii sau preferă histerectomia medicul poate să indice histerectomie totală simplă, cu sau fără conservarea anexelor.	B
Argumentare	Existenţa marginilor pozitive implică un risc crescut de recurenţă a leziunii invazive. În cazul în care pacienta nu doreşte păstrarea fertilităţii, sau în cazurile în care urmărirea postoperatorie este incertă histerectomia poate fi considerată o soluţie terapeutică mai sigură. (2, 9, 10)	III
>> Standard	Dacă marginile fragmentului excizat sunt pozitive şi pacienta doreşte conservarea fertilităţii sau refuză histerectomia, medicul trebuie să indice o intervenţie mai largă şi un nou examen histopatologic.	B
Argumentare	Există cazuri în care zona de transformare este extinsă şi nu se pot obţine margini negative după conizaţie, dar acestea se pot obţine prin reintervenţie. (7, 9, 10)	IIb
	6.2 Stadiul IA	
	6.2.1 Stadiul IA1	
Standard	Medicul trebuie să considere conizaţia ca tratament de elecţie pentru femeile care doresc păstrarea fertilităţii.	B
Argumentare	Riscul diseminării metastatice în stadiul IA1 este < 1%, iar riscul de recidivă locală invazivă de 2%. (11 - 14, 17)	IIa
> Standard	Medicul trebuie să solicite în mod obligatoriu medicului anatomopatolog verificarea histopatologică a marginilor fragmentului excizat.	A
Argumentare	Examinarea marginilor piesei operatorii permite stabilirea conduitei terapeutice definitive şi a urmăririi postoperatorii. (15)	Ia
>> Standard	Dacă marginile fragmentului excizat sunt negative, medicul trebuie să considere că intervenţia efectuată are un caracter curativ.	B
Argumentare	În cazul pacientelor cu margini negative ale fragmentului excizat şi curetaj endocervical negativ riscul recidivei unei leziuni invazive este 4%. (13 - 17)	IIb
Recomandare	Pentru pacientele care nu doresc păstrarea fertilităţii se recomandă ca medicul să indice histerectomia totală simplă.	B
Argumentare	Îndepărtarea în totalitate a colului uterin reduce la maxim riscul apariţiei metastazelor ganglionare/ recidivei locale. (14 - 17)	III
> Recomandare	Pentru femeile aflate în premenopauză se recomandă ca medicul să indice conservarea anexelor.	B
Argumentare	Beneficiile păstrării funcţiei ovariene depăşesc posibilele riscuri de apariţie a metastazelor ovariene. (14 - 17)	III
> Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice anexectomia bilaterală în următoarele situaţii: - pacientă aflată la menopauză - existenţa unei patologii anexiale asociate - pacienta nu doreşte păstrarea anexelor	B

Argumentare	Conduita chirurgicală trebuie adaptată și situației intraoperatorii (prezența patologiei asociate anexiale), vârsta pacientei, dorința acesteia. (14 - 17)	III
Standard	În cazul pacientelor inoperabile din motive medicale, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (pentru brahiterapie intracavitară).	B
Argumentare	În lipsa unui tratament adecvat evoluția către un stadiu mai avansat este certă, radioterapia putând împiedica acest lucru. (5, 17)	III
	6.2.2 Stadiul IA2	
Standard	Medicul trebuie să considere histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP) ca fiind tratamentul de elecție.	B
Argumentare	În cazul cancerului de col uterin stadiul IA2, riscul metastazelor ganglionare este > 5% și riscul de recidivă invazivă local este de 3,6%. (18 - 21)	IIa
> Standard	În cadrul histerectomiei radicale medicul trebuie să aibă ca obiectiv rezecția jumătății interne a parametrelor.	B
Argumentare	Extinderea cancerului cervical la parametre se produce din aproape în aproape. Invazia parametrială în stadiile operabile se corelează cu riscul de recidivă locală. (20)	III
> Opțiune	În cazul femeilor aflate în premenopauză și care nu au patologie anexială asociată, medicul poate indica conservarea anexelor.	B
Argumentare	Beneficiile păstrării funcției ovariene depășesc posibilele riscuri de apariție a metastazelor ovariene. (17, 18)	III
>> Standard	În cazul conservării anexelor, medicul trebuie să efectueze transpoziția anexelor la nivelul șanțurilor parietocolice și marcarea lor cu clipuri radioopace.	B
Argumentare	În cazul în care se decide radioterapia postoperatorie, transpoziția ovarelor și marcarea lor cu clipuri radioopace contribuie la excluderea lor din câmpul de iradiere și deci la conservarea funcției ovariene. (11 - 14)	III
Standard	În cazul invaziei tumorale între 3 - 5 mm medicul trebuie să indice histerectomie radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP).	B
Argumentare	În cazul cancerului de col uterin stadiul IA2 cu invazie tumorală între 3 - 5 mm, riscul metastazelor ganglionare este > 10%. (14)	III
Standard	În cazul pacientelor inoperabile din motive medicale, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (pentru brahiterapie intracavitară).	B
Argumentare	Radioterapia (brahiterapia intracavitară) reprezintă o alternativă de tratament în lipsa posibilității aplicării tratamentului chirurgical. (22, 23)	IIb
Opțiune	În cazul pacientelor tinere care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica trahelectomie radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală.	B
Argumentare	Trahelectomia radicală s-a dovedit a fi o alternativă posibilă în cazul pacientelor tinere ce doresc păstrarea fertilității, rezultatele din punctul de vedere al supraviețuirii fiind similare cu cele în care s-a practicat histerectomia. (24 - 30)	IIa
	6.3 Stadiul IB	
	6.3.1 Stadiul IB1	
Standard	Medicul trebuie să considere histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP), fără iradiere preoperatorie, ca fiind tratamentul de elecție.	B
Argumentare	Pacienta aflată în stadiul IB1 este considerată a fi candidata ideală pentru HRLP, chirurgia având avantajul unei stadializări postchirurgicale de mare acuratețe, care se va reflecta într-o terapie adecvată. (33, 34)	IIa
Opțiune	În cazul pacientelor tinere care doresc păstrarea fertilității, medicul poate practica trahelectomia radicală și limfadenectomie pelvină bilaterală.	B
Argumentare	Trahelectomia radicală s-a dovedit a fi o alternativă posibilă în cazul pacientelor tinere ce doresc păstrarea fertilității, rezultatele din punctul de vedere al supraviețuirii fiind similare cu cele în care s-a practicat histerectomia. (24 - 30)	IIa
Standard	În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică: - ganglioni pelvini pozitivi - margini chirurgicale pozitive - parametre invadate	B

| medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (iradiere pelvină externă postoperatorie (DT = 50 Gy) asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatinum).

Argumentare — Radioterapia este eficientă pe zone mai greu accesibile chirurgiei (zona externă a pediculilor subureterali, paracolpos) și sterilizează oncologic ganglionii limfatici. (35 - 38) — IIa

Opțiune — Medicul poate să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici (DT = 44 - 46 Gy), în cazul:
- tumorii cervicale > 4 cm
sau
- în prezența ganglionilor pelvini pozitivi în piesa de HRLP — B

Argumentare — Prezența ganglionilor pelvini pozitivi și dimensiunea crescută a tumorii încadrează pacienta în grupul de risc intermediar iar asocierea radioterapiei postoperatorii determină creșterea semnificativă a intervalului liber de boală și scăderea mortalității. (35 - 38) — IIb

6.3.2 Stadiul IB2

Standard — Medicul trebuie să indice histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP), fără iradiere preoperatorie, ca fiind tratamentul de elecție. — B

Argumentare — Incidența complicațiilor post-radioterapie este mai redusă datorită utilizării unor doze mai mici de radiații, iar incidența recidivei centrale pelvine este de asemenea redusă datorită chirurgiei. (39 - 42) — IIa

Standard — Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradierea postoperatorie a ganglionilor paraaortici (DT = 44 - 46 Gy), dacă la intervenția chirurgicală se evidențiază ganglioni paraaortici pozitivi (extirpabili sau nu) și tumora pelvină este controlabilă. — B

Argumentare — Pacientele cu ganglioni paraaortici pozitivi au prognostic mai rezervat. (43, 44, 46) — IIb

> Opțiune — În cazul în care intervenția este contraindicată sau refuzată, medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (iradiere externă, brahiterapie intracavitară). — B

Argumentare — Radioterapia poate avea aceeași rată de vindecare ca și chirurgia primară și poate fi indicată în cazurile inoperabile din motive medicale sau în cazul pacientelor care acceptă mai ușor radioterapia decât intervenția chirurgicală. (40 - 42) — IIb

>> Standard — Medicul trebuie să reevalueze pacienta la doza de 46 + 10 Gy. — B

Argumentare — Doza de 46 + 10 Gy, este considerată ca fiind suficientă pentru sancțiunea terapeutică în majoritatea cazurilor (46 Gy radioterapie externă, 10 Gy brahiterapie intracavitară). (45) — III

6.4 Stadiul II

6.4.1 Stadiul IIA

6.4.1.1 Stadiul IIA cu tumoră cervicală de dimensiuni < 4 cm

Standard — Medicul trebuie să considere histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP), fără iradiere preoperatorie, ca fiind tratamentul de elecție. — B

Argumentare — Deși clasificarea FIGO nu face referire la dimensiunea tumorii cervicale, aceasta este un factor prognostic important și conduita terapeutică va fi stabilită similar stadiului IB. În cazul pacientelor tinere tratamentul chirurgical prezintă mai multe avantaje: conservarea funcției ovariene și vaginale, rezecția ganglionilor limfatici și o stadializare corectă. (47, 50) — IIb

Standard — În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică:
- ganglioni pelvini pozitivi sau
- margini chirurgicale pozitive sau
- parametre invadate
medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradiere pelvină postoperatorie (DT = 50 Gy) asociată cu chimioterapie bazată pe cisplatinum. — A

Argumentare — Aceste caracteristici histopatologice încadrează pacientele în grupul cu risc crescut de recurență a cancerului cervical. (47, 48) — Ia

> Standard — În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică:
- ganglioni pelvini pozitivi sau — B

	- ganglioni paraaortici cu invazie confirmată histologic şi tumora pelvină este controlabilă medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradiere pelvină postoperatorie a ganglionilor paraaortici (DT = 44 - 46 Gy)	
Argumentare	Iradierea ganglionilor paraaortici scade riscul recidivei şi a metastazelor la distanţă. (46, 49)	III
	6.4.1.2 Stadiul IIA cu tumoră cervicală de dimensiuni > 4 cm	
Standard	Medicul trebuie să indice ca tratament iniţial chimioradioterapia.	B
Argumentare	Dimensiunea tumorii este un factor prognostic important şi intervenţia chirurgicală pentru tumori cu dimensiuni peste 4 cm poate fi dificilă. (50)	III
> Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (radioterapie externă pelvină asociată cu chimioterapie pe bază de cisplatinum şi supraimpresiune pe colul tumoral prin brahiterapie utero-vaginală).	B
Argumentare	Terapia combinată are ca scop scăderea dimensiunii tumorale. (51, 53 - 55)	IIb
Standard	Medicul trebuie să practice histerectomia radicală cu limfadenectomie pelvină (HRLP) la interval de 4 - 6 săptămâni de la încheierea radioterapiei.	B
Argumentare	Intervalul de 4 - 6 săptămâni este necesar pentru refacerea ţesuturilor iradiate. (52, 56)	III
> Standard	În cazul în care rezultatul examenului histopatologic indică: - ganglioni pelvini pozitivi sau - ganglioni paraaortici cu invazie confirmată histologic şi tumora pelvină este controlabilă medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru iradiere pelvină postoperatorie a ganglionilor paraaortici (DT = 44 - 46 Gy)	B
Argumentare	Iradierea ganglionilor paraaortici scade riscul recidivei şi a metastazelor la distanţă. (46, 49, 50)	IIb
	6.4.2 Stadiul IIB	
Standard	Medicul trebuie să indice radiochimioterapia ca şi conduită standard în stadiul IIB.	B
Argumentare	Stadiul IIB este considerat un stadiu avansat de boală, necesitând radiochimioterapie ca primă secvenţă terapeutică. (55, 56)	IIa
Standard	Medicul trebuie să indice intervenţia chirurgicală (HRLP) numai în cazuri bine selecţionate, evaluate după radioterapie.	B
Argumentare	În cazurile cu răspuns bun la radioterapie (scăderea dimensiunii tumorale, scăderea invaziei parametriale) intervenţia chirurgicală este următorul pas terapeutic. (50 - 52)	III
Opţiune	Medicul poate să indice iradiere paraaortică profilactică şi chimioterapie bazată pe cisplatinum la bolnavele operate, dacă examenul histologic al piesei operatorii evidenţiază > 3 ganglioni pelvini pozitivi.	B
Argumentare	Prezenţa a mai mult de 3 ganglioni pelvini pozitivi include pacienta în grupul cu risc crescut. (59, 60)	III
Opţiune	În cazul în care la examenul computer tomografic se constată ganglioni paraaortici măriţi (> 1 cm) medicul poate să indice iradierea profilactică a ganglionilor paraaortici (44 - 50 Gy).	B
Argumentare	Afectarea ganglionilor paraaortici reprezintă un factor prognostic negativ. Dacă există şansa obţinerii controlului tumorii primare prin radio-chimioterapie se aplică tehnica "extended-field" asociată cu chimioterapie cu cisplatinum. (61)	IIb
	6.5 Stadiul III	
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie asociată cu chimioterapie cu cisplatinum.	B
Argumentare	Stadiul III este un stadiu avansat de boală, tratamentul chirurgical primar fiind exclus. (62 - 64)	III
> Opţiune	Medicul poate să reevalueze pacienta la doza de 46 + 10 Gy (46 Gy radioterapie externă, 10 Gy brahiterapie intracavitară).	B
Argumentare	Prin radioterapie, tumorile cu răspuns favorabil pot deveni operabile în cazuri bine selecţionate. (65)	III
>> Recomandare	Se recomandă medicului ca intervenţia chirurgicală să fie practicată după un interval de 4 - 6 săptămâni de	E

	la încheierea radioterapiei.	
Argumentare	Intervalul de 4 - 6 săptămâni este necesar pentru refacerea ţesuturilor iradiate. (64)	
Opţiune	În cazul în care la examenul computer tomografic se constată ganglioni paraaortici măriţi (> 1 cm) medicul poate să indice iradierea profilactică a ganglionilor paraaortici (44 - 50 Gy).	B
Argumentare	Iradierea ganglionilor paraaortici scade riscul recidivei şi a metastazelor la distanţă. Dacă există şansa obţinerii controlului tumorii primare prin radio-chimioterapie se aplică tehnica "extended-field" asociată cu chimioterapie cu cisplatinum. (67, 68)	IIb
	6.6 Stadiul IV	
	6.6.1 Stadiul IVA	
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie şi chimioterapie bazată pe cisplatinum.	B
Argumentare	Stadiul IV este stadiul cel mai avansat al cancerului de col. (65, 66)	IIa
	6.6.2 Stadiul IV B	
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie paliativă - pentru tumora primară sau metastaze la distanţă (osoase, cerebrale etc.) şi chimioterapie bazată pe cisplatinum.	B
Argumentare	În stadiul IVB tratamentul vizează doar îmbunătăţirea calităţii vieţii. (69, 70)	III
	6.7 Situaţii particulare	
	6.7.1 Cancerul colului uterin restant	
Standard	Medicul trebuie să utilizeze aceeaşi stadializare şi aceleaşi indicaţii terapeutice ca cele ale cancerului de col uterin pe uter intact.	B
Argumentare	Absenţa corpului uterin nu modifică planul terapeutic. (5, 6)	III
	6.7.2 Cancerul de col uterin asociat sarcinii	
Standard	Medicul trebuie să stabilească indicaţia terapeutică în funcţie de stadiul bolii şi de vârsta sarcinii, precum şi de dorinţa pacientei.	B
Argumentare	Tratamentul va fi individualizat în funcţie de stadiul bolii şi de vârsta sarcinii în momentul precizării diagnosticului, după obţinerea consimţământului informat al gravidei. (71, 72)	IIb
Standard	Pentru diagnosticul cancerului de col la femeia gravidă medicul trebuie să indice practicarea biopsiei cervicale.	B
Argumentare	Biopsierea unei leziuni suspecte cervicale nu creşte semnificativ riscul de avort şi de aceea este recomandată ca metodă de elecţie în stabilirea diagnosticului de cancer cervical. (72, 79)	IIa
Standard	Medicul trebuie să nu indice practicarea curetajului endocervical la gravide pentru stabilirea diagnosticului cancerului de col.	B
Argumentare	Curetajul endocervical poate determina avort sau naştere prematură prin hemoragie, rupturi prematură de membrane, infecţie. (72, 79)	IIa
	6.7.2.1 Carcinomul cervical in situ	
Opţiune	În cazul gravidelor cu carcinom cervical in situ, diagnosticat histopatologic prin biopsie cervicală, şi care doresc păstrarea sarcinii, medicul poate amâna tratamentul până după naştere.	B
Argumentare	Amânarea terapiei cu câteva luni nu modifică semnificativ prognosticul bolii, evoluţia carcinomului in situ fiind lentă. (77)	IIb
> Opţiune	În cazul pacientelor cu carcinom in situ, medicul poate indica naşterea pe cale vaginală, în lipsa unor indicaţii obstetricale pentru operaţia cezariană.	B
Argumentare	Prezenţa carcinomului cervical in situ nu prezintă riscuri suplimentare pentru mamă/făt pe parcursul naşterii. (77 - 80)	III
Standard	Medicul trebuie să realizeze reevaluarea pacientelor cu carcinom cervical in situ la 6 săptămâni postpartum.	B
Argumentare	După terminarea perioadei de lehuzie eventualul tratament poate fi aplicat cu riscuri mai mici de apariţie a complicaţiilor. (77, 78)	III
	6.7.2.2 Stadiul IA1	

Standard	În cazul pacientelor cu cancer de col uterin stadiul IA1, diagnosticat histopatologic prin practicarea unei conizaţii cervicale în urma căreia s-au obţinut margini negative, medicul trebuie să indice doar urmărirea sarcinii până la termen.	B
Argumentare	Conizaţia poate fi efectuată şi pe parcursul sarcinii, având acelaşi efect terapeutic ca şi la pacientele negravide. (73, 74)	IIb
Opţiune	În cazul pacientelor gravide la care s-a practicat conizaţia cervicală, medicul poate indica şi practicarea cerclajului colului uterin.	B
Argumentare	Practicarea cerclajului poate preveni incontinenţa cervico-istmică. (75, 76)	III
	6.7.2.3 Trimestrul I de sarcină	
	6.7.2.3.1 Stadiul IA2 şi IIA	
Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical: Histerectomie radicală (cu produsul de concepţie in utero) cu limfadenectomie pelvină.	B
Argumentare	Dimensiunea uterului gravid din trimestrul I nu îngreunează practicarea histerectomiei. (73, 79, 84)	IIb
Standard	În cazurile în care intraoperator se constată invazie ganglionară sau parametrială, medicul trebuie să îndrume postoperator pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie (radioterapie externă pelvis, tehnica "box" + brahiterapie) are caracter adjuvant şi reduce riscul de recidivă pelvină şi de metastaze la distanţă. (88)	IIa
	6.7.2.3.2 Stadiu IIB şi III	
Standard	Medicul trebuie să indice ca etapă iniţială a tratamentului avortul terapeutic medical.	B
Argumentare	În stadiile IIB şi III tratamentul constă în radioterapie (RTE + intracavitară) şi chimioterapie. Radioterapia induce moartea produsului de concepţie şi se consideră neetică aplicarea acesteia cu produsul de concepţie in utero. (73, 79)	IIb
> Recomandare	Pentru avortul terapeutic medical se recomandă medicului utilizarea prostaglandinelor.	B
Argumentare	Efectuarea curetajului în lipsa unei pregătiri prealabile a colului uterin poate fi dificil de efectuat datorită modificărilor induse de procesul neoplazic. (83, 84, 88, 93)	III
> Standard	După avortul terapeutic medical, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (RTE + intracavitară) + chimioterapie.	B
Argumentare	Se va aplica aceeaşi conduită ca şi în cazul pacientelor negravide. (91, 92)	IIb
	6.7.2.4 Trimestrul II de sarcină	
Standard	Medicul trebuie să ţină cont de dorinţa mamei în asumarea deciziei terapeutice.	B
Argumentare	Trimestrul al II-lea de sarcină este perioada cea mai dificilă din punctul de vedere al asumării unei decizii terapeutice. Riscurile prematurităţii iatrogene sunt mari. (71, 77, 78, 84)	III
Standard	Medicul trebuie să obţină consimţământul informat al pacientei înaintea aplicării tratamentului.	E
Argumentare	Amânarea cu câteva săptămâni a finalizării sarcinii (până la viabilitatea fetală) şi implicit a terapiei nu pare să afecteze prognosticul bolii. Amânarea finalizării sarcinii trebuie decisă de medic doar cu consimţământul informat al gravidei. Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina. (84)	
Recomandare	În cazul în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii, se recomandă medicului utilizarea de prostaglandine pentru evacuarea fătului.	B
Argumentare	În trimestrul al II-lea de sarcină este necesară maturarea colului pentru a face posibilă evacuarea fătului. (93)	III
Standard	În stadiile IA2 - IIA în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii medicul trebuie să indice HRLP şi radiochimioterapie ulterioară.	B
Argumentare	Se va aplica astfel acelaşi tratament ca şi în cazul pacientelor negravide aflate în stadiul IA2 - IIA. (73, 79, 84)	III
Standard	În stadiile IA2 - IIA în care pacienta optează pentru menţinerea sarcinii până la atingerea viabilităţii fetale, medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană la 32 - 34 săptămâni de amenoree urmată de HRLP.	B

Argumentare	Operaţia cezariană este recomandată atât în interes fetal cât şi pentru că terapia în acest stadiu va fi practicarea HRLP. (73, 79, 84, 94 - 99)	III
Standard	În stadiile IIB - III în care pacienta optează pentru întreruperea cursului sarcinii medicul trebuie să indice evacuarea fetală, urmată de radiochimioterapie.	B
Argumentare	Radioterapia induce moartea produsului de concepţie şi se consideră neetică aplicarea acesteia cu produsul de concepţie in utero. (83, 84 - 89, 90)	III
Standard	În stadiile IIB - III în care pacienta optează pentru menţinerea cursului sarcinii până la atingerea viabilităţii fetale, medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii prin operaţie cezariană la 32 - 34 săptămâni de amenoree urmată de radiochimioterapie.	B
Argumentare	Operaţia cezariană este recomandată atât în interes fetal cât şi pentru reducerea riscurilor de diseminare a celulelor tumorale în timpul travaliului şi a hemoragiei abundente ce poate apărea în cazul tumorilor voluminoase. (88 - 92, 94 - 99)	IIb
Standard	După finalizarea sarcinii, medicul trebuie să indice strategia terapeutică în funcţie de stadiul bolii.	B
Argumentare	După naştere radioterapia şi chimioterapia pot fi folosite conform aceloraşi recomandări ca şi în cazul pacientelor negravide. (87 - 92)	III
	6.7.2.5 Trimestrul III de sarcină	
Recomandare	În std IA1 medicului i se recomandă practicarea unei conizaţii cervicale la 6 săptămâni: - după naşterea naturală (la termen) sau - după operaţia cezariană (impusă de condiţii obstetricale)	B
Argumentare	Diagnosticul de cancer per se nu este o indicaţie de operaţie cezariană. În postpartumul tardiv, când uterul a involuat şi riscul de hemoragie este mult redus, se va face conizaţia. Aceasta va fi diagnostică, iar dacă marginile rezecţiei sunt negative, poate avea şi valoare terapeutică în cazul unei leziuni IA1. (73, 74, 77 - 82)	IIb
Standard	Pentru stadiile IA2, IB - IIA, medicul trebuie să practice HRLP în continuarea operaţiei cezariene.	B
Argumentare	Operaţia cezariană este recomandată atât în interes fetal cât şi pentru reducerea riscurilor de diseminare a celulelor tumorale în timpul travaliului şi a hemoragiei abundente ce poate apărea în cazul tumorilor voluminoase. Se va aplica acelaşi tratament corespunzător stadiului ca şi în cazul pacientelor negravide. (73, 79, 84)	IIb
Standard	În stadiile IIB - IIIB medicul trebuie să practice operaţia cezariană şi apoi trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie şi chimioterapie.	B
Argumentare	Se va aplica acelaşi tratament corespunzător stadiului ca şi în cazul pacientelor negravide. (73, 879, 84, 89, 90)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să practice operaţia cezariană începând cu 32 - 34 săptămâni de amenoree.	B
Argumentare	Operaţia cezariană este recomandată atât în interes fetal (prematuritate) cât şi pentru reducerea riscurilor de diseminare a celulelor tumorale în timpul travaliului şi a hemoragiei abundente ce poate apărea în cazul tumorilor voluminoase. (94 - 99)	IIa
	6.7.3 Cancerul de col descoperit accidental după histerectomia totală simplă	
Standard	În cazul în care examenul histopatologic definitiv al piesei de histerectomie arată doar un carcinom în stadiul 0 sau IA1, medicul trebuie să nu indice terapie adjuvantă.	B
Argumentare	Histerectomia este considerată ca fiind suficientă în stadiile 0 şi IA1. (11 - 14)	III
Standard	În cazul unei leziuni invazive medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic (radioterapie externă + chimioterapie concomitentă +/- brahiterapie).	B
Argumentare	Tratamentul chirurgical constă într-o reintervenţie pentru radicalizarea histerectomiei, incluzând limfadenectomie pelvină, extirparea parametrelor şi a treimii superioare a vaginului şi este dificilă şi grevată de complicaţii (fistule, sângerare). (11, 17 - 19)	III
	6.7.4 Cancer de col uterin recidivat sau metastazat	

Standard	Medicul trebuie să indice conduita în funcţie de localizarea recidivei şi de tratamentul anterior.	B
Argumentare	Localizarea recidivei poate fi accesibilă chirurgiei în unele cazuri. În situaţia în care nu se poate practica tratamentul chirurgical, se poate aplica radioterapie externă sau brahiterapie intracavitară cu condiţia ca doza totală să nu o depăşească pe cea maxim admisă. (100 - 102)	III
> Recomandare	În cazul unei recidive pelvine, dacă pacienta a fost tratată prin brahiterapie sau chirurgie, se recomandă ca medicul să indice radioterapie externă + chimioterapie.	B
Argumentare	Prin alternarea metodelor terapeutice se încearcă obţinerea unui efect terapeutic mai bun. (102, 103)	III
> Opţiune	În cazul unei recidive pelvine, dacă pacienta a fost tratată prin radioterapie externă +/- brahiterapie, medicul poate să indice secvenţa chirurgicală, dacă este posibilă tehnic.	B
Argumentare	Secvenţa chirurgicală este indicată deoarece dozele mari de radiaţii determină complicaţii importante (fistule intestinale sau vezicale, cancere post-iradiere). (101, 102)	III
> Opţiune	În cazul metastazelor la distanţă, medicul poate indica chimioterapie sau iradiere antialgică.	B
Argumentare	Chimioterapia sau iradierea antialgică poate ameliora simptomatologia şi evoluţia clinică a pacientelor cu metastaze osoase). (100, 102)	IIb
	6.7.5 Cancer de col uterin cu complicaţii hemoragice	
Standard	În cazul hemoragiei datorate cancerului de col uterin, medicul trebuie să indice radioterapia ca primă intenţie de tratament.	B
Argumentare	Radioterapia controlează hemoragia şi progresia tumorală, iar tumorile cu răspuns favorabil pot deveni operabile în cazuri bine selecţionate. (104)	IIb
Standard	În cazul hemoragiei datorate cancerului de col uterin, medicul trebuie să controleze sângerarea prin meşaj, ligatura extraperitoneală a arterelor hipogastrice sau embolizări selective a vaselor interesate.	B
Argumentare	Aceste metode oferă timpul necesar apariţiei efectului hemostatic al radioterapiei. (105)	IIb

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să urmărească pacientele tratate pentru cancer de col astfel: - o dată la 3 luni în primii doi ani - la fiecare 4 luni în al treilea an - la fiecare 6 luni în următorii doi ani - anual după cinci ani	B
Argumentare	Riscul de recidivă locală şi la distanţă este maxim în primii doi ani după tratament şi apoi scade în timp. (1, 2)	IIa
> Standard	Medicul trebuie să efectueze la fiecare control un examen ginecologic şi un examen clinic care să includă palparea ggl. supraclaviculari şi inghinali.	B
Argumentare	Recidiva apare cel mai frecvent la nivelul vaginului şi la nivelul ganglionilor inghinali. (1, 3, 4)	III
> Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea examenului citologic la fiecare control pentru diagnosticarea unor posibile recidive vaginale.	B
Argumentare	Depistarea recurenţelor vaginale în stadii incipiente prin examen citologic va permite tratament prompt, cu rezultate mai bune. (1, 3, 4)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să indice cistoscopia sau rectoscopia în cazurile cu simptomatologie sugestivă pentru afectarea vezicală/rectală.	B
Argumentare	Datorită situaţiei anatomice, invazia neoplazică vezicală sau rectală este frecventă şi uneori nediagnosticată iniţial. Deasemenea, fistulele vezicale sau rectale pot să apară ca urmare a radioterapiei. (3, 4)	III
Opţiune	Medicul poate indica şi dozarea de ACE în cazul pacientelor tratate pentru cancer de col.	B
Argumentare	Creşterea nivelului de ACE poate precede apariţia recidivei cu 4 - 6 luni. (5 - 8)	III

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul cancerului de col uterin, să îşi redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele	E

	standarde.	
Standard	Pentru tratamentul cancerului de col uterin medicul trebuie să colaboreze interdisciplinar cu medicul oncolog chimioterapeut, radiolog şi anatomopatolog.	E
Opţiune	Medicul poate îndruma pre sau post-tratament către consiliere psihologică pacientele diagnosticate cu cancer de col uterin, în cadrul spitalului sau extern.	E
Standard	Medicul/chirurgul generalist cu supraspecializare în oncologie trebuie să trateze chirurgical pacientele diagnosticate cu cancer de col uterin.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân trebuie să aibă un laborator anatomo-patologic funcţional	E
> Standard	Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: - examen extemporaneu al piesei tumorale - examinarea la parafină a piesei tumorale şi a ganglionilor - imunohistochimie	E
> Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există posibilitatea radioterapiei/chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume pacienta cu cancer de col către un alt spital cu dotarea necesară, cu care spitalul are contract.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor diagnosticate cu cancer de col trebuie să aibă posibilităţi financiare pentru spitalizare mai îndelungată.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală: Registrul Naţional de Cancer, MS, Bucureşti.
2. Viorica Nagy, A.C. Rancea, G. Peltecu, R. Anghel, N. Ghilezan: Cancerul de col uterin: ghid de diagnostic şi tratament. Radioterapie şi Oncologie Medicală. 2006, 1:7-15

Evaluare şi diagnostic

1. ACOG Committee Opinion #300: Cervical cancer screening in adolescents. Obstet Gynecol 2004; 104:885.
2. Kahn, JA, Hillard, PJ. Cervical cytology screening and management of abnormal cytology in adolescent girls. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003; 16:167
3. Szarewski, A, Sasieni, P. Cervical screening in adolescents - at least do no harm. Lancet 2004; 364:1642.
4. Kurman, R.J, Henson, DE, Herbst, AL, et al. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. JAMA 1994; 271:1866.
5. Mandelblatt, J, Schechter, C, Fahs, M, Muller, C. Clinical implications of screening for cervical cancer under Medicare. The natural history of cervical cancer in the elderly: what do we know? What do we need to know?. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:644.
6. Weinrich, S, Coker, AL, Weinrich, M, et al. Predictors of Pap smear screening in socioeconomically disadvantaged elderly women. J Am Geriatr Soc 1995; 43:267
7. Gluck, ME, Wagner, JL, Duffy, BM. The use of preventive services by the elderly. Preventive Health Services under Medicare series, Paper 2. Office of Technology Assessment, Washington, DC 1989.
8. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 45, August 2003. Cervical cytology screening (replaces committee opinion 152, March 1995). Obstet Gynecol 2003; 102:417.
9. Saslow, D, Runowicz, CD, Solomon, D, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52:342.
10. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: recommendations and rationale. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2003. Available at: www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.pdf (Accessed September 20, 2007).
11. Sawaya, GF, Kerlikowske, K, Lee, NC, et al. Frequency of cervical smear abnormalities within 3 years of normal cytology. Obstet Gynecol 2000; 96:219.
12. Wright, TC Jr, Cox, JT, Massad, LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:295.
13. Cox, JT, Schiffman, M, Solomon, D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1406
14. Ognenovski, VM, Marder, W, Somers, EC, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. J Rheumatol 2004; 31:1763.
15. Malouf, MA, Hopkins, PM, Singleton, L, et al. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. J Heart Lung Transplant 2004; 23:894.

16. Ozsaran, AA, Ates, T, Dikmen, Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. Eur J Gynaecol Oncol 1999; 20:127.
17. Maiman, M, Fruchter, RG, Serur, E, et al. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. Gynecol Oncol 1990; 38:377.
18. From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. JAMA 1993; 269:729.
19. Maiman, M, Fruchter, RG, Clark, M, et al. Cervical cancer as an AIDS defining illness. Obstet Gynecol 1997; 89:76.
20. Wright, TC Jr, Ellerbrock, TV, Chiasson, MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: Prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. Obstet Gynecol 1994; 84:591.
21. Moscicki, AB, Ellenberg, JH, Crowley-Nowick, P, et al. Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. J Infect Dis 2004; 190:1413.
22. Ellerbrock, TV. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. JAMA 2000; 283:1031.
23. Miller, MG, Sung, HY, Sawaya, GF, et al. Screening interval and risk of invasive squamous cell cervical cancer. Obstet Gynecol 2003; 101:29.
24. Sasieni, P, Adams, J, Cuzick, J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. Br J Cancer 2003; 89:88.
25. Sawaya, GF, McConnell, J, Kulasingam, SL, et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. N Engl J Med 2003; 349:1501.
26. Fox, J, Remington, P, Layde, P, Klein, G. The effect of hysterectomy on the risk of an abnormal screening Papanicolaou test result. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1104.
27. Pearce, KF, Haefner, HK, Sarwar, SF, et al. Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. N Engl J Med 1996; 335:1559.
28. Piscitelli, JT, Bastian, LA, Wilkes, A, Simel, DL. Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:424.
29. Videlefsky, A, Grossl, N, Denniston, M, et al. Routine vaginal cuff smear testing in post-hysterectomy patients with benign uterine conditions: when is it indicated?. J Am
30. Kalogirou, D, Antoniou, G, Karakitsos, P, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. Eur J Gynaecol Oncol 1997; 18:188.
31. Sillman, FH, Fruchter, RG, Chen, YS, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:93.
32. Wiener, JJ, Sweetnam, PM, Jones, JM. Long term follow up of women after hysterectomy with a history of pre-invasive cancer of the cervix. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99:907.
33. Gemmell, J, Holmes, DM, Duncan, ID. How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia?. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97:58.
34. Mitchell, MF, Schottenfeld, D, Tortolero-Luna G, Cantor, SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998; 91:626.
35. EUROGIN 2007 New Strategies of Cervical Cancer Prevention - The Reality of HPV Vaccines SS6-2, SS6-3, SS6-5:45-46.
36. Pretorius, RG, Zhang, WH, Belinson, JL, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:430.
37. Gage, JC, Hanson, VW, Abbey, K, et al. Number of Cervical Biopsies and Sensitivity of Colposcopy. Obstet Gynecol 2006; 108:264.
38. Massad, LS, Collins, YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. Gynecol Oncol 2003; 89:424.
39. Onuma, K, Saad, RS, Kanbour-Shakir, A, et al. Clinical implications of the diagnosis atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion in pregnant women. Cancer 2006; 108:282.
40. EUROGIN 2007 New Strategies of Cervical Cancer Prevention - The Reality of HPV Vaccines SS9-5:51.
41. Wright, TC Jr, Cox, JT, Massad, LS, et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002; 287:2120.
42. ACOG Practice Bulletin #66: Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. Obstet Gynecol 2005; 106:645.
43. International Federation of Gynecology and Oncology: Staging announcement. FIGO staging of gynecologic cancers; cervical and vulva. Int J Gynecol Cancer, 1995, 5: 319.
44. Eifel PJ: Problems with the clinical staging of carcinoma of the cervix. Semin Oncol, 1994, 4(1): 1.
45. Benedet, JL, Bender, H, Jones H, 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70:209.
46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed November 3, 8, 2006).
47. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78:79.
48. Mitchell, DG, Snyder, B, Coakley, F, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. J Clin Oncol 2006; 24:5687.

49. Bipat, S, Glas, AS, Velden, J, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. Gynecol Oncol 2003; 91:59.

Conduită

1. Paterson-Brown, S, Chappatte, OA, Clark, SK, et al. The significance of cone biopsy resection margins. Gynecol Oncol 1992; 46:182.
2. Husseinzadeh, N, Shbaro, I, Wesseler, T. Predictive value of cone margins and post-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy. Gynecol Oncol 1989; 33:198.
3. Mathevet, P, Chemali, E, Roy, M, Dargent, D. Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 106:214.
4. Reich, O, Lahousen, M, Pickel, H, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: Long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. Obstet Gynecol 2002; 99:193.
5. Viorica Nagy, A.C. Rancea, G. Peltecu, R. Anghel, N. Ghilezan: Cancerul de col uterin: ghid de diagnostic şi tratament. Radioterapie şi Oncologie Medicală. 2006, 1:7-15
6. ACOG Practice Bulletin #66: Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. Obstet Gynecol 2005; 106:645.
7. McIndoe, WA, McLean, MR, Jones, RW, Mullins, PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. Obstet Gynecol 1984; 64:451.
8. Duggan, BD, Felix, JC, Muderspach, LI, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:276.
9. Cox, JT Management of cervical intraepithelial neoplasia. Lancet 1999; 353:857. 27 Martin-Hirsch, PL, Paraskevaidis, E, Kitchener, H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD001318.
10. Ferenczy, A, Choukroun, D, Arseneau, J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. Obstet Gynecol 1996; 87:332
11. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. Obstet Gynecol 2002; 99:855.
12. Schorge, JO, Lee, KR, Sheets, EE. Prospective management of stage IA1 cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. Gynecol Oncol 2000; 78:217.
13. Sevin, BU, Nadji, M, Averette, HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer 1992; 70:2121.
14. Benedet, JL, Anderson, MC, Buckley, CH, et al. Stage 1A carcinoma of the cervix revisited. Obstet Gynecol 1996; 87:1052.
15. Roman, LD, Felix, JC, Muderspach, LI, et al. Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in a conization specimen. Obstet Gynecol 1997; 90:759.
16. Sevin, BU, Nadji, M, Averette, HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer 1992; 70:2121.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed March 8, 2005).
18. Hacker NF. Cervical cancer. In: Berek JS, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology, Lippicott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 337 - 395.
19. Takeshima N, Yanoh K, Tabata T, Nagai K, Hirai Y, Hasumi K. Assessment of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging for early invasive squamous cervical cancer. Gynecol Oncol 1999; 74:165-169.
20. Piver MS, Rutledge FN, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. Obstet Gynecol 1974; 44:265.
21. Burghardt E, Balzer J, Tulusan AH, Haas J. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. Cancer 1992; 70:648-655.
22. Landoni, F, Maneo, A, Columbo, A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB - IIA cervical cancer. Lancet 1997; 350:535.
23. Yamashita, H, Nakagawa, K, Tago, M, et al. Comparison between conventional surgery and radiotherapy for FIGO stage I - II cervical carcinoma: a retrospective Japanese study. Gynecol Oncol 2005; 97:834.
24. Covens, A, Shaw, P, Murphy, J, et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA - B carcinoma of the cervix?. Cancer 1999; 86:2273.
25. Roy, M, Plante, M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:1491.
26. Shepherd, JH, Mould, T, Oram, DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. BJOG 2001; 108:882.
27. Burnett, AF, Roman, LD, O'Meara, AT, Morrow, CP. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2003; 88:419.
28. Morice, P, Dargent, D, Haie-Meder, C, et al. First case of a centropelvic recurrence after radical trachelectomy: literature review and implications for the preoperative selection of patients. Gynecol Oncol 2004; 92:1002.
29. Abu-Rustum, NR, Sonoda, Y, Black, D, et al. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: Technique and review of the literature. Gynecol Oncol 2006; 103:807.
30. Beiner, ME, Covens, A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. Nat Clin Pract Oncol 2007; 4:353.
31. Plante, M, Renaud, MC, Francois, H, Roy, M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. Gynecol Oncol 2004; 94:614. 21. Roman, LD. Pregnancy after radical vaginal trachelectomy: Maybe not such a risky undertaking after all. Gynecol Oncol 2005; 98:1.

32. Hertel, H, Kohler, C, Grund, D, et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: Prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer. Gynecol Oncol 2006; 103:506.
33. Rotman, M, Sedlis, A, Piedmonte, MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65:169.
34. Delgado, G, Bundy, B, Zaino, R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990; 38:352.
35. Van de, Putte G, Lie, AK, Vach, W, et al. Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2005; 99:106.
36. Grigsby, PW. Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 1996; :61.
37. Nag, S, Chao, C, Erickson, B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for lowdose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:33.
38. Nag, S, Erickson, B, Thomadsen, B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:201.
39. Newton, M. Radical hysterectomy or radiotherapy for stage I cervical cancer. A prospective comparison with 5 and 10 years follow-up. Am J Obstet Gynecol 1975; 123:535.
40. Morley, GW, Seski, JC. Radical pelvic surgery versus radiation therapy for stage I carcinoma of the cervix (exclusive of microinvasion). Am J Obstet Gynecol 1976; 126:785.
41. Landoni, F, Maneo, A, Columbo, A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB - IIA cervical cancer. Lancet 1997; 350:535.
42. Yamashita, H, Nakagawa, K, Tago, M, et al. Comparison between conventional surgery and radiotherapy for FIGO stage I - II cervical carcinoma: a retrospective Japanese study. Gynecol Oncol 2005; 97:834.
43. Lovecchio, JL, Averette, HE, Donato, D, Bell, J. 5-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1989; 34:43.
44. Tinga, DJ, Timmer, PR, Bouma, J, Aalders, JG. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. Gynecol Oncol 1990; 39:175.
45. Grigsby, PW, Lu, JD, Mutch, DG, et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:817.
46. Grigsby, PW, Vest, ML, Perez, CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:451.
47. Peters, WA III, Liu, PY, Barrett, RJ II, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk earlystage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18:1606.
48. Green, J, Kirwan, J, Tierney, J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD002225.
49. Lovecchio, JL, Averette, HE, Donato, D, Bell, J. 5-year survival of patients with periaortic nodal metastases in clinical stage IB and IIA cervical carcinoma. Gynecol Oncol 1989; 34:43.
50. Classe, JM, Rauch, P, Rodier, JF, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). Gynecol Oncol 2006; 102:523.
51. Perez, CA, Grigsby, PW, Camel, HM, et al. Irradiation alone or combined with surgery in stage IB, IIA, and IIB carcinoma of uterine cervix: update of a nonrandomized comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31:703.
52. Decker, MA, Burke JJ, 2nd, Gallup, DG, et al. Completion hysterectomy after radiation therapy for bulky cervical cancer stages IB, IIA, and IIB: complications and survival rates. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:654.
53. Eifel, PJ, Thoms, WW Jr, Smith, TL, et al. The relationship between brachytherapy dose and outcome in patients with bulky endocervical tumors treated with radiation alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:113.
54. Thoms, WW Jr, Eifel, PJ, Smith, TL, et al. Bulky endocervical carcinoma: a 23-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:491.
55. Keys, HM, Bundy, BN, Stehman, FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group small star, filled. Gynecol Oncol 2003; 89:343.
56. Nijhuis, ER, van der, Zee AG, in 't, Hout BA, et al. Gynecologic examination and cervical biopsies after (chemo) radiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66:699.
57. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. Obstet Gynecol 2002; 99:855.
58. Grigsby, PW, Lu, JD, Mutch, DG, et al. Twice-daily fractionation of external irradiation with brachytherapy and chemotherapy in carcinoma of the cervix with positive para-aortic lymph nodes: Phase II study of the Radiation Therapy Oncology Group 92-10. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:817.
59. Grigsby, PW, Vest, ML, Perez, CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:451.
60. Varia, MA, Bundy, BN, Deppe, G, et al. Cervical carcinoma metastatic to para-aortic nodes: extended field radiation therapy with concomitant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:1015.

61. Small, W Jr, Winter, K, Levenback, C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of Arm 1 of RTOG 0116. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68:1081.
62. Dottino, PR, Plaxe, SC, Beddoe, AM, et al. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. Gynecol Oncol 1991; 40:7.
63. Meden, H, Fattahi-Meibodi, A, Osmers, R, et al. Wertheim's hysterectomy after neoadjuvant carboplatin-based chemotherapy in patients with cervical cancer stage IIB and IIIB. Anticancer Res 1998; 18:4575.
64. Minagawa, Y, Kigawa, J, Irie, T, et al. Radical surgery following neoadjuvant chemotherapy for patients with stage IIIB cervical cancer. Ann Surg Oncol 1998; 5:539.
65. Rose, PG. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. J Clin Oncol 2003; 21:211.
66. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. Eur J Cancer 2003; 39:2470.
67. Kim, PY, Monk, BJ, Chabra, S, et al. Cervical cancer with para-aortic metastases: Significance of residual para-aortic disease after surgical staging. Gynecol Oncol 1998; 69:243.
68. Houvenaeghel, G, Lelievre, L, Rigouard, AL, et al. Residual pelvic lymph node involvement after concomitant chemoradiation for locally advanced cervical cancer. Gynecol Oncol 2006; 102:74.
69. McQuay, HJ, Carroll, D, Moore, RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1997; 9:150.
70. Omura, GA. Chemotherapy for stage IVB or recurrent cancer of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst Monogr 1996;:123.
71. van der, Vange N, Weverling, GJ, Ketting, BW, et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. Obstet Gynecol 1995; 85:1022.
72. Economos, K, Veridiano, NP, Delke, I, et al. Abnormal cervical cytology in pregnancy: A 17-year experience. Obstet Gynecol 1993; 81:915.
73. Sood, AK, Sorosky, JI, Krogman, S, et al. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. Gynecol Oncol 1996; 63:294.
74. Hannigan, EV, Whitehouse HH, 3rd, Atkinson, WD, Becker, SN. Cone biopsy during pregnancy. Obstet Gynecol 1982; 60:450.
75. Goldberg, GL, Altaras, MM, Block, B. Cone cerclage in pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 77:315.
76. Dunn, TS, Ginsburg, V, Wolf, D. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. Gynecol Oncol 2003; 90:577.
77. Takushi, M, Moromizato, H, Sakumoto, K, Kanazawa, K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. Gynecol Oncol 2002; 87:185.
78. Duggan, B, Muderspach, LI, Roman, LD, et al. Cervical cancer in pregnancy: reporting on planned delay in therapy. Obstet Gynecol 1993; 82:598.
79. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. Obstet Gynecol 2002; 99:855.
80. Sevin, BU, Nadji, M, Averette, HE, et al. Microinvasive carcinoma of the cervix. Cancer 1992; 70:2121.
81. Benedet, JL, Anderson, MC, Buckley, CH, et al. Stage 1A carcinoma of the cervix revisited. Obstet Gynecol 1996; 87:1052.
82. Schorge, JO, Lee, KR, Sheets, EE. Prospective management of stage IA1 cervical adenocarcinoma by conization alone to preserve fertility: a preliminary report. Gynecol Oncol 2000; 78:217.
83. Karam, A, Feldman, N, Holschneider, CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. Nat Clin Pract Oncol 2007; 4:375.
84. Hopkins, MP, Lavin, JP. Cervical cancer in pregnancy. Gynecol Oncol 1996; 63:293.
85. Gordon, AN, Jensen, R, Jones HW, 3rd. Squamous carcinoma of the cervix complicating pregnancy: recurrence in episiotomy after vaginal delivery. Obstet Gynecol 1989; 73:850.
86. Copeland, LJ, Saul, PB, Sneige, N. Cervical adenocarcinoma: tumor implantation in the episiotomy sites of two patients. Gynecol Oncol 1987; 28:230.
87. Sood, AK, Sorosky, JI, Mayr, N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: Prognostic variables and delivery routes. Obstet Gynecol 2000; 95:832.
88. Kal, HB, Struikmans, H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol 2005; 6:328.
89. Tewari, K, Cappuccini, F, Gambino, A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. Cancer 1998; 82:1529.
90. Giacalone, PL, Laffargue, F. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. A report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. Cancer 1999; 85:1203.
91. van der, Vange N, Weverling, GJ, Ketting, BW, et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: a matched cohort study. Obstet Gynecol 1995; 85:1022.
92. Sood, AK, Sorosky, JI, Krogman, S, et al. Surgical management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study. Gynecol Oncol 1996; 63:294.
93. Khazardoost, S, Hantoushzadeh, S, Madani, MM. A randomised trial of two regimens of vaginal misoprostol to manage termination of pregnancy of up to 16 weeks. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47:226.
94. Penn, Z, Ghaem-Maghami, S. Indications for caesarean section. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001; 15:1.

95. Walker, SP, McCarthy, EA, Ugoni, A, et al. Cesarean delivery or vaginal birth: a survey of patient and clinician thresholds. Obstet Gynecol 2007; 109:67.
96. Lyerly, AD, Mitchell, LM, Armstrong, EM, et al. Risks, values, and decision making surrounding pregnancy. Obstet Gynecol 2007; 109;979.
97. American College of Obstetricians and Gynecologists and American Academy of Pediatrics. Guidelines For Perinatal Care. 5th Ed, 2002.
98. Stutchfield, P, Whitaker, R, Russell, I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. BMJ 2005; 331:662.
99. Zanardo, V, Padovani, E, Pittini, C, et al. The influence of timing of elective cesarean section on risk of neonatal pneumothorax. J Pediatr 2007; 150:252.
100. Fagundes, H, Perez, CA, Grigsby, PW, Lockett, MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24:197.
101. van Nagell, JR Jr, Rayburn, W, Donaldson, ES, et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. Cancer 1979; 44:2354.
102. Friedlander, M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. Oncologist 2002; 7:342.
103. Sommers, GM, Grigsby, PW, Perez, CA, et al. Outcome of recurrent cervical carcinoma following definitive irradiation. Gynecol Oncol 1989; 35:150.
104. Fletcher GH, Wharton JT. Principles of irradiation therapy for gynecologic malignancy. Curr Probl Obstet Gynecol 1978; 2:2-44
105. Thomas C. Krivak, John W. McBroom, John C. Elkas. Cervical and Vaginal Cancer. Novak's Gynecology 2002; 31

Urmărire şi monitorizare

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed November 3, 8, 2006).
2. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78:79.
3. Bodurka-Bevers, D, Morris, M, Eifel, PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. Gynecol Oncol 2000; 78:187.
4. Soisson, AP, Geszler, G, Soper, JT, et al. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. Obstet Gynecol 1990; 76:106.
5. Maiman, M. The clinical application of serum squamous cell carcinoma antigen level monitoring in invasive cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2002; 84:4.
6. Chan, YM, Ng, TY, Ngan, HY, Wong, LC. Monitoring of serum squamous cell carcinoma antigen levels in invasive cervical cancer: is it cost-effective?. Gynecol Oncol 2002; 84:7.
7. Esajas, MD, Duk, HW, de Bruijn, HW, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. J Clin Oncol 2001; 19:3960.
8. Micke, O, Prott, FJ, Schafer, U, et al. The impact of squamous cell carcinoma (SCC) antigen in the follow-up after radiotherapy in patients with cervical cancer. Anticancer Res 2000; 20:5113.

Anexe

Anexa 2

1. Solomon, D, Davey, D, Kurman, R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287:2114.

Anexa 3

1. Benedet, JL, Bender, H, Jones H, 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70:209.

Anexa 4

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002.

Anexa 5

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002.

Anexa 6

1. Ngan, HYS, Benedet, JL, Jones III, et al. Histopathology of cervical cancerInt J Gynecol Obstet 2000; 70:207.

Anexa 7

1. Cisplatin: Drug information Copyright 1978 - 2006 Lexi-Comp, Inc.

ANEXE

14.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
14.2. Sistemul Bethesda 2001 de clasificare a citologiei cervicale
14.3. Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin
14.4. Stadializarea FIGO modificată de MDAnderson Cancer Center (MDACC)
14.5. Stadializarea TNM a cancerului de col
14.6. Clasificarea histologică a cancerului de col
14.7. Medicamente menţionate în ghid şi utilizate în tratamentul cancerului de col

14.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

14.2 Sistemul Bethesda 2001 de clasificare a citologiei cervicale

Sistemul Bethesda (TBS)*	Sistemul Displazie/CIN	Sistemul Papanicolau
Negativ pentru leziuni intraepiteliale sau malignitate		Clasa I - II
Anomalii celulare epiteliale		
Celule scuamoase		
ASC		

ASC-US		
ASC-H	Displazie moderată sau severă (CIN I, CIN II)	
LGSIL	Displazie uşoară (CIN I şi Atipia condilomatoasă)	Clasa III
HGSIL	Displazie moderată (CIN II)	Clasa III
	Displazie severă (CIN III)	Clasa IV
Carcinom scuamos invaziv	Carcinom scuamos invaziv	Clasa V
Celule glandulare		
AGC		
Adenocarcinom	Adenocarcinom	Clasa V

* New Bethesda 2001 Classification System

Legenda:
AGC: Atypical Glandular Cells (celule glandulare atipice)
ASC: Atypical Scuamous Cells (celule scuamoase atipice)
ASC-US: Atypical Scuamous Cells of Undetermined Significance (celule scuamoase atipice cu semnificaţie nedeterminată)
ASC-H: High grade lesions must be excluded (leziunile de grad ridicat trebuie excluse)
LGSIL: Low Grade Scuamous Intraepithelial Lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad redus)
HGSIL: High Grade Scuamous Intraepithelial Lesion (leziune spinocelulară intraepitelială de grad ridicat)

14.3 Stadializarea FIGO a cancerului de col uterin

```
Stadiu 0: Carcinom in situ, carcinom intraepitelial.

Stadiu I: Carcinom localizat strict la nivelul colului
Stadiu IA: carcinom de col preclinic, diagnosticat numai prin examen
           microscopic
    IA1: invazie stromală < 3 mm în profunzime şi < 7 mm în suprafaţă
    IA2: invazie stromală > 3 mm, dar nu > 5 mm în profunzime, şi < 7 mm
         în suprafaţă
Stadiu IB: leziune evidentă clinic, localizată la nivelul colului sau
           leziune preclinică mai mare decât St IA
    IB1: leziune cu dimensiune < 4 cm
    IB2: leziune cu dimensiune > 4 cm

Stadiu II: carcinom extins în afara colului, dar nu până la peretele pelvin.
           Tumora invadează vaginul, dar nu până la 1/3 inferioară
    IIA: fără invazie parametrială evidentă, invazia celor 2/3 superioare
         ale vaginului.
    IIB: invazie parametrială, dar nu până la peretele pelvin

Stadiu III: tumora se extinde până la peretele pelvin sau invadează 1/3
            inferioară a vaginului. Se includ toate cazurile cu hidronefroză
            sau rinichi nefuncţional.
    IIIA: invazia 1/3 inferioare a vaginului, fără extensie la peretele
          pelvin
    IIIB: extensie până la peretele pelvin sau hidronefroză sau rinichi
          nefuncţional

Stadiu IV: tumora extinsă în afara pelvisului sau invadează mucoasa vezicală
           sau rectală. Edemul bulos al vezicii urinare nu se include în
           St IV.
    IVA: invazia organelor învecinate (biopsie pozitivă de la nivelul
         vezicii sau rectului)
    IVB: propagare la organe la distanţă
```

14.4 Stadializarea FIGO modificată de MDAnderson Cancer Center (MDACC)

```
Stadiu 0: Carcinom in situ, carcinom intraepitelial

Stadiu I: Carcinom localizat strict la nivelul colului
    IA: carcinom de col preclinic, diagnosticat numai prin examen
        microscopic
        IA1: invazie stromală < 3 mm în profunzime şi < 7 mm în suprafaţă
        IA2: invazie stromală > 3 mm, dar nu > 5 mm în profunzime, şi < 7 mm
             în suprafaţă
    IB: leziune evidentă clinic, localizată la nivelul colului sau leziune
        preclinică mai mare decât St. IA
        IB1: leziune cu dimensiunea < 4 cm
        IB2: leziune cu dimensiunea > 4 cm

Stadiu II
    IIA: tumora infiltrează cele 2/3 superioare ale vaginului sau porţiunea
```

```
          medială a parametrului
     IIB: tumora infiltrează parametrul mai mult decât jumătatea distanţei
          până la peretele pelvin sau carcinom endocervical (col "în
          butoiaş" > 6 cm)

Stadiu III
     IIIA: tumora infiltrează un parametru până la peretele pelvin sau
           treimea inferioară a vaginului
     IIIB: infiltrarea ambelor parametre până la peretele pelvin sau a unui
           parametru până la perete şi a treimii inferioare a vaginului

Stadiu IV: tumora extinsă în afara pelvisului sau invadează mucoasa vezicală
           sau rectală. Edemul bulos al vezicii urinare nu se include în
           St. IV.
     IVA: invazia organelor învecinate (biopsie pozitivă de la nivelul
          vezicii sau rectului)
     IVB: propagare la organe situate la distanţă
```

14.5 Stadializarea TNM a cancerului de col

```
- Tumora primară (T)
Tis: Carcinom in situ; carcinom intraepitelial
T1: Carcinom limitat strict la nivelul colului
    T1a: Carcinom microinvaziv (invazie stromală incipientă)
        T1a1: invazie stromală < 3 mm în profunzime şi < 7 mm în suprafaţă
        T1a2: invazie stromală > 3 mm, dar nu > 5 mm în profunzime şi < 7 mm
              în suprafaţă
    T1b: Toate celelalte cazuri T1; cancerul ocult se notează "occ"
T2: Carcinom extins în afara colului, dar nu până la peretele pelvin
    T2a: Fără invazie parametrială
    T2b: Invazie parametrială
T3: Tumora extinsă până la peretele pelvin. La tuşeul rectal nu există
    spaţiu liber între tumoră şi peretele pelvin. Tumora invadează 1/3
    inferioară a vaginului. Se includ toate cazurile cu hidronefroză sau
    rinichi nefuncţional, cu excepţia celor cunoscute a avea altă cauză
    T3a: Fără extensie la peretele pelvin
    T3b: Extensie la peretele pelvin sau hidronefroză sau rinichi
         nefuncţional
T4: Tumora extinsă în afara pelvisului sau invazia mucoasei vezicale sau
    rectale. Edemul bulos nu se consideră T4.
    T4a: Invazia organelor vecine
```

- Ganglioni limfatici (N)
Nx: Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi
N0: Fără invazia ganglionilor regionali
N1: Invazia ganglionilor limfatici regionali

NOTĂ: Ganglionii limfatici regionali includ: grupele ganglionare paracervical, parametrial, iliac extern, obturator, hipogastric, iliac comun şi presacrat.

- Metastaze la distanţă (M)
M0: fără metastaze la distanţă
M1: Metastaze la distanţă prezente.

NOTĂ: Adenopatia lombo-aortică are semnificaţie de metastază.

Evaluarea chirurgicală a extinderii regionale
Nu se utilizează de rutină, decât în cadrul unor trialuri clinice.
Categoriile pT, pN, pM corespund categoriilor T, N, M.
Clasificarea TNM a tumorilor maligne specifică pentru pN0, necesitatea examinării a minimum 10 ganglioni limfatici pelvini extirpaţi cu ocazia limfadenectomiei pelvine.
Tot aici sunt precizate categoriile:

N1:
N1a: metastaze în 1 - 2 ganglioni limfatici situaţi sub artera iliacă comună
N1b: metastaze în 3 sau mai mulţi ganglioni situaţi sub artera iliacă comună
N1c: metastaze în oricare ganglion limfatic situat de-a lungul arterei iliace comune

14.6 Clasificarea histologică a cancerului de col

Carcinomul scuamos (spinocelular) invaziv
Reprezintă 80 - 90% din cancerele de col uterin.

Standard
Sistemul cel mai frecvent utilizat împarte carcinomul scuamos în:
- keratinizant cu celule mari
- nekeratinizant cu celule mari

- cu celule mici

Opţiuni
Carcinomul scuamos poate fi clasificat:
- bine diferenţiat
- moderat diferenţiat
- slab diferenţiat

Adenocarcinomul invaziv
Reprezintă aproximativ 15 - 20% din totalul cancerelor invazive ale colului uterin. Poate prezenta următoarele forme histopatologice:
- adenocarcinom pur
- carcinom adenoscuamos (mixt: adenocarcinom + carcinom spinocelular)
- endometrioid
- cu celule clare
- adenocarcinom mucinos
- adenocarcinom seros

14.7 Medicamente menţionate în ghid şi utilizate în tratamentul cancerului de col

Numele medicamentului	CISPLATINUM
Indicaţii	Interferă link-ajul încrucişat al ADN şi inhibă precursorii ADN. Utilizat în combinaţie cu radioterapia
Doza pentru adulţi	50 - 100 mg/mp I.V. la câte 3 săptămâni 40 mg/mp I.V. săptămânal, timp de 5 săptămâni
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată; insuficienţă renală; neuropatie; mielosupresie medulară
Interacţiuni	Diminuează eliminarea Bleomycinum Sulfas. Când se administrează concomitent cu antibiotice aminoglicozidice poate potenţa efectele nefrotoxice.
Reacţii adverse	Nefrotoxicitate, ototoxicitate, neurotoxicitate, leucopenie, trombopenie, anemie, anorexie, greaţă, vărsături, hipomagnezemie, hipocalcemie, hipofosfatemie, hiperuricemie.
Sarcină	D - nesigur în sarcină
Atenţie!	Posibilă neuropatie periferică şi mielosupresie; hidratarea i.v. scade riscul de nefrotoxicitate; antagoniştii selectivi serotoninici şi steroizii pot fi utilizaţi pentru profilaxia greţurilor şi vărsăturilor

ANEXA 15

Cancerul mamar

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Bilanţ pre-terapeutic şi stadializare
5.2 Categorii terapeutice de cancer mamar
5.2.1 Cancerul mamar operabil
5.2.2 Cancerul mamar inoperabil
5.2.3 Cancerul mamar metastazat sau recidivat
6 Conduită
6.1 Strategii şi mijloace terapeutice
6.1.1 Categoria cancerelor mamare operabile
6.1.1.1 Tratamente loco-regionale
6.1.1.1.1 Tratamentul chirurgical conservator
6.1.1.1.2 Indicaţiile radioterapiei post-tratament conservator
6.1.1.1.3 Mastectomia radicală modificată
6.1.1.1.4 Indicaţiile radioterapiei post-mastectomie radicală modificată
6.1.1.1.5 Carcinomul ductal in situ (CDIS)
6.1.1.1.6 Carcinomul lobular in situ (CLIS)
6.1.1.2 Tratamente sistemice
6.1.1.2.1 Tratamentul citostatic/Polichimioterapia
6.1.1.2.2 Hormonoterapia
6.1.2 Categoria cancerelor mamare inoperabile
6.1.3 Categoria cancerelor mamare metastazate sau recidivate
6.1.3.1 Principii de tratament
6.1.3.2 Tratamentul sistemic al bolii metastatice
6.1.3.2.1 Pentru cazurile cu RE/RP pozitivi, determinări secundare numai osoase/ţesuturi moi sau determinări secundare viscerale asimptomatice
6.1.3.2.2 Pentru cazurile cu RE/RP negativi, determinări secundare viscerale simptomatice sau hormono-refractare
6.2 Cancerul mamar în timpul sarcinii şi în postpartum
6.2.1 Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului I
6.2.2 Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului II şi III de sarcină
6.3 Sarcina după cancer mamar
6.4 Cancerul mamar ocult cu debut axilar
6.5 Boala Paget a sânului
7 Urmărire şi monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
15.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
15.2 Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân
15.3 Tabele
Tabel I: Factori de risc histopatologici şi clinici pentru recidiva locală sau evoluţie la distanţă
Tabel II: Grupe de risc pentru recidivă la distanţă în cancerul mamar N+
Tabel III: Grupe de risc pentru recidivă la distanţă în cancerul mamar N0
Tabel IV: Indicaţiile chimioterapiei pentru cazurile N0
Tabel V: Scheme de chimioterapie adjuvantă
Tabel VI: Tratamentul hormonal
Tabel VII: Indicaţii terapeutice în premenopauză, receptori hormonali negativi
Tabel VIII: Indicaţii terapeutice în premenopauză, receptori hormonali pozitivi
Tabel IX: Indicaţii terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali negativi
Tabel X: Indicaţii terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali pozitivi
Tabel XI: Scheme de tratament cu bifosfonaţi
Tabel XII: Statusul de performanţă conform ECOG [Eastern cooperative oncology group (ECOG, Zubrod) performance scale]
Tabel XIII: Gradingul tumoral
15.4 Medicamente utilizate în tratamentul cancerului mamar şi menţionate în ghid

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului.

Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientei, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gh. Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. V. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. F. Stamatian, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor
- Dr. Laura Giurcăneanu

Membri
- Profesor Dr. Dimitrie Nanu
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu
- Dr. Victor Preda

Integrator

Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Viorica Nagy
Profesor Dr. Nicolae Ghilezan
Profesor Dr. Bogdan Marinescu

Abrevieri

A	Doxorubicinum
AC	Cură cu Doxorubicinum şi Ciclofosfamidum
ACE	Antigen carcinoembrionar
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
C	Ciclofosfamidum
CA 15-3	Antigen carcinoembrionar 15-3
cca	circa
CDIS	Carcinomul ductal in situ
CLIS	Carcinomul lobular in situ
cm	Centimetri
CMF	Cură cu Ciclofosfamidum, Methotrexatum, 5- Fluorouracilum
CMT	Chimioterapie
cTNM	Stadializare clinică TNM
DT	Doza totală
E	Epirubicinum
E(A)	Epirubicinum sau (Doxorubicinum)
EC	Cură cu Epirubicinum şi Ciclofosfamidum
ECOG	Eastern cooperative oncology group (Grupul Estic de cooperare oncologică)
FAC	Cură cu 5- Fluorouracilum şi Doxorubicinum
FDA	Food and Drug Agency (Agenţia Americană pentru controlul alimentelor şi medicamentelor)
FEC	Cură cu 5- Fluorouracilum, Epirubicinum, Doxorubicinum
ggl	Ganglion(i)
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon (Hormon eliberator de gonadotropine)
Gy	Gray
HE	Hematoxilineozină
HER2/neu	Oncogena cunoscută şi sub denumirea de NEU, ERBB-2, HER-2, HER2, şi c-erb-B2
IHC	Imunohistochimie
i.v.	Intravenos
Kg	Kilogram
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone (Hormon eliberator de hormon luteinizant)
mg	Miligrame
mic	Microinvazie
min	Minute
mm	Milimetri
mol	Moleculare
MRM	Mastectomie radicală modificată
MS	Mastectomie simplă
MSRE	Modificatori selectivi ai receptorilor estrogenici
Nr.	număr
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
PCT	Polichimioterapie
p.o.	Per os
pTNM	Stadializare histopatologică (postterapeutică) TNM
RE	Receptori estrogenici
RP	Receptori progesteronici
RT	Radioterapie
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polimerase Chain Reaction (Reacţia de Polimerizare în lanţ a Revers Transcriptazei)
s.c.	Subcutanat
TNM	Stadializare Tumoră, Nodul, Metastază
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)

1 INTRODUCERE

Cancerul mamar este cea mai frecventă tumoră malignă la femei în ţara noastră, cu aproximativ 6.660 cazuri noi şi 3.000 decese în anul 2001. Aceste cifre reprezintă o incidenţă 58/100.000 şi o mortalitate 26/100.000 în populaţia feminină. Tendinţa incidenţei este de continuă creştere, fără modificarea mortalităţii, care se menţine constantă în ultimii 20 ani la cca. 60 - 70%. (1)

Ca specific pentru România, menţionăm predominanţa stadiilor avansate III - IV, procentajul scăzut al formelor noninvazive şi al stadiilor I - II, numărul mic de laboratoare de anatomie patologică, personalul insuficient al acestora şi accesibilitatea redusă la radioterapie.

Cancerul mamar este vindecabil în proporţii importante în stadiile iniţiale şi poate fi ameliorat frecvent şi pe lungă durată în stadiile avansate.

Conduita terapeutică este condiţionată de stadiul bolii, vârsta bolnavei, statusul menopauzal şi prezenţa receptorilor hormonali. (2)

Ghidul clinic pentru cancerul mamar este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema cancerului mamar precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectată de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor, şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza managementul cancerului mamar pentru a creşte numărul cazurilor de cancer depistate în stadii incipiente, vindecabile, în detrimentul cazurilor avansate, invazive.

Prezentul ghid clinic pentru cancerul mamar se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicina de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) ce se confruntă cu problematica cancerului de sân.

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi.

Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sibiu în perioada 30 noiembrie - 2 decembrie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 2 decembrie 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema "Cancerul mamar" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                  5.1 Bilanţ pre-terapeutic și stadializare

Standard        | Medicul trebuie să indice ca primă etapă în abordarea   B
                | cancerului mamar confirmarea diagnosticului de
                | malignitate al unei tumori mamare.
Argumentare       După confirmarea diagnosticului de malignitate,       | III
                  devine posibilă realizarea următoarelor etape de      |
                  tratament, iar tratamentele alternative pot fi        |
                  discutate cu pacienta. (1, 2)                         |

> Standard      | Medicul trebuie să indice ca suspiciunea clinică/       B
                | mamografică de cancer de sân să fie confirmată prin
                | una din următoarele metode:
                | - citologic prin: puncţie cu ac fin
                | - histopatologic prin:
                |   - biopsie deschisă (incizională) sau
                |   - ac tru-cut
Argumentare       Evaluarea diagnostică ideală se va baza pe metode     | IIb
                  minim invazive. Puncţia aspirativă cu ac fin și       |
                  puncţia biopsie cu ac gros se pot efectua rapid,      |
                  fiind frecvent disponibile pentru a fi folosite chiar |
                  de la prima examinare a pacientei. (2 - 11)           |

>> Opţiune      | În suspiciunea clinică/mamografică de cancer de sân     B
                | medicul poate practica puncţia/biopsia din tumoră sau
                | din ganglioni.
Argumentare       Puncţia/biopsia pot fi folosite și în cazul           | IIb
                  pacientelor ce prezintă ganglioni axilari palpabili.  |
                  (1 - 3, 8 - 11)                                       |

> Opţiune       | În cazul în care formaţiunea tumorală îndeplinește      B
                | caracterele clinice și paraclinice de malignitate,
                | medicul poate începe tratamentul chirurgical fără
                | confirmarea preoperatorie (citologică sau
                | histopatologică) a diagnosticului de cancer de sân.
Argumentare       În cazul în care chirurgia este prima secvenţă        | III
                  terapeutică, informaţia adusă de examenul             |
                  histopatologic al piesei de exereză completează       |
                  stadializarea clinică (cTNM) și apoi pe cea           |
                  histopatologică (pTNM). (1, 2)                        |

>> Standard     | În cazul în care tratamentul cancerului de sân începe   B
                | cu etapa chirurgicală, medicul trebuie să efectueze o
                | biopsie excizională extemporanee intra-operatorie.
Argumentare       Biopsia excizională extemporanee intraoperatorie va   | III
                  constitui etapa diagnostică în aceste cazuri.         |
                  (12, 13)

>>> Standard    | În cazul în care există incertitudini în legătură cu     B
                | malignitatea piesei de biopsie extemporanee, medicul
                | trebuie să limiteze intervenţia la excizia locală a
                | tumorii.
Argumentare       Este preferabil ca în lipsa unui diagnostic cert de   | III
                  malignitate să se limiteze amploarea intervenţiei     |
                  chirurgicale pentru scăderea morbidităţii             |
                  postoperatorii. (1)                                   |
```

>>> Standard	Medicul trebuie să îşi modifice atitudinea terapeutică ulterioară postoperatorie, în funcţie de diagnosticul definitiv obţinut după prelucrarea la parafină a piesei extirpate.	B
Argumentare	Completarea intervenţiei chirurgicale (limfadenectomie axilară) în cazul confirmării diagnosticului de malignitate poate fi efectuată cu succes într-un timp ulterior. (14)	III
>>>> Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca biopsiile efectuate în afara serviciilor cu personal acreditat în oncologie, să fie reevaluate în centre oncologice de referinţă.	E
Argumentare	Doar în cazul unui diagnostic cert de malignitate se poate aplica un procedeu chirurgical extensiv sau chimioterapeutic. Rapoartele ratei rezultatelor fals pozitive în cazul anatomopatologilor cu experienţă variază între 0 - 0,4%. (14, 15)	
>>> Standard	Medicul trebuie să solicite post-operator, medicului anatomopatolog precizarea expresiei receptorilor hormonali estrogenici şi progesteronici.	A
Argumentare	Determinarea nivelelor receptorilor hormonali permite o mai bună selectare a pacientelor cu tumori hormonosensibile. (16 - 18)	Ib

Standard	Medicul trebuie să indice ca bilanţul pre-terapeutic să cuprindă ca investigaţii minime obligatorii:
	- examen clinic al sânilor
	- examinare mamografică bilaterală, faţă şi profil sau examinare ecografică bilaterală mamară
	- examen citologic/biopsic al tumorii mamare suspecte
	- radioscopia pulmonară
	- ecografie hepatică
	- analize de laborator
	  - hemoleucograma
	  - fosfataza alcalină
		B

Argumentare	Aceste investigaţii pot încadra pacienta în diferite stadii de boală. (19 - 28)	III

Opţiune	Medicul poate să indice şi alte investigaţii precum:
	- radiografii osoase
	- scintigrafie osoasă
	- tomografie computerizată (torace, abdomen, cutie craniană etc.)
	- orice altă investigaţie justificată de simptomatologia bolnavei
	în următoarele situaţii:
	  - în prezenţa unui sindrom biochimic sau/şi clinic sugestiv pentru metastaze la distanţă, în stadiile I şi II
	  - în stadiile avansate loco-regional
		B

Argumentare	Prezenţa metastazelor la distanţă modifică planul terapeutic chiar şi în cazuri aparent încadrabile în stadii incipiente local. (19 - 28)	III
	5.2 Categorii terapeutice de cancer mamar	
	5.2.1 Cancerul mamar operabil	
Standard	Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamar operabil leziunile din stadiile 0, I, IIA, IIB, IIIA (T3N1) şi IIIC (T1-3N3a-b).	B
Argumentare	Conduita terapeutică este condiţionată de stadiul bolii. (19 - 21, 26)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul cancerului mamar operabil.	B
Argumentare	Tratamentul cancerului mamar operabil are două obiective: controlul local şi controlul la distanţă al bolii. (26)	III
>> Standard	Medicul trebuie să indice ca secvenţa terapeutică iniţială să fie cea chirurgicală, cu precizarea conduitei ulterioare în funcţie de informaţiile histopatologice postoperatorii.	B
Argumentare	Tratamentul locoregional este o primă condiţie pentru obţinerea vindecării. (29 - 31)	IIa
	5.2.2 Cancerul mamar inoperabil	
Standard	Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamar inoperabil leziunile stadializate IIIA (T0-3N2), IIIB (T4N0-2) şi IIIC (T0-3N3c).	B
Argumentare	Aceste categorii reprezintă forme avansate ale cancerului mamar. (26, 32)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul cancerului mamar inoperabil.	B
Argumentare	Chiar şi în cazurile avansate, obiectivul terapeutic poate fi vindecarea prin răspuns favorabil la terapia sistemică, urmat de remisie clinică şi histopatologică. (33 - 40)	III

>> Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele cuprinse în categoria cancerului mamar inoperabil către serviciul oncologic, pentru tratament sistemic inițial.	B
Argumentare	Tratamentul sistemic are ca obiectiv scăderea dimensiunii tumorale și controlul metastazelor (regionale și/sau la distanță). (41 - 43)	III
>>> Standard	În cazul unui răspuns favorabil la tratamentul sistemic, medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical ulterior.	B
Argumentare	Tratamentul chirurgical are rolul de a îndepărta posibilele puncte de plecare pentru metastaze dintr-o leziune reziduală. (46, 53, 58)	IIb
>>>> Opțiune	Medicul poate practica un tratament conservator sau o mastectomie radicală modificată.	B
Argumentare	Prognosticul este asemănător în cazul ambelor proceduri chirurgicale. (49, 50)	IIa
>>>> Standard	Post-operator, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie este indicată deoarece ameliorează controlul local și supraviețuirea pacientelor. (46 - 48, 56)	IIb
>>> Standard	În cazul unui răspuns nefavorabil la tratamentul sistemic (citostatic sau hormonal), medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (DT = 50 Gy) în continuarea tratamentului sistemic.	B
Argumentare	Aplicarea tratamentului chirurgical în cazurile avansate ce nu răspund la tratament sistemic, nu se poate efectua, radioterapia fiind tratamentul ales. (44, 45)	III
>>>> Standard	În cazul unui răspuns favorabil la radioterapie, medicul trebuie să indice mastectomia radicală modificată (MRM).	B
Argumentare	MRM se va practica pentru obținerea unui control bun locoregional. (53, 54)	IIb
>> Standard	În cazul în care răspunsul la radioterapie nu este suficient de favorabil pentru a practica intervenția chirurgicală, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru continuarea radioterapiei până la DT = 70 Gy.	B
Argumentare	Există tumori mamare care răspund doar la doze mai mari de radiații. (50)	III
	5.2.3 Cancerul mamar metastazat sau recidivat	
Standard	Medicul trebuie să includă în categoria cancerului mamar metastazat sau recidivat: - stadiile IV (M+) - cazurile recidivate loco-regional după tratamente anterioare - cazurile recidivate la distanță după tratamente anterioare	B
Argumentare	Cazurile de cancer mamar metastazat sau cu recidivă locoregională sau la distanță constituie o categorie aparte prin prognosticul nefavorabil. (32)	III
> Standard	Medicul trebuie să stabilească paliația drept obiectiv terapeutic în cazul cancerul mamar metastazat sau recidivat.	B
Argumentare	În cazurile de cancer metastazat sau recidivat obținerea unui control al bolii este practic imposibilă dar trebuie asigurată o calitate acceptabilă a vieții. (60, 61)	III
> Opțiune	Medicul poate să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul pacientelor cu recidivă locoregională (sân, perete toracic, ganglioni axilari).	B
Argumentare	Există o minoritate de paciente, mai ales între cele cu recidivă locoregională, la care obiectivul terapeutic este vindecarea. În aceste cazuri secvența terapeutică inițială poate fi sistemică (polichimioterapia) sau iradiantă, aceasta din urmă precedată sau nu de o excizie chirurgicală a recidivelor locoregionale. (62, 63)	III

6 CONDUITĂ

6.1 Strategii și mijloace terapeutice

6.1.1 Categoria cancerelor mamare operabile

6.1.1.1 Tratamente loco-regionale

Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul chirurgical ca primă secvență a terapiei.	B
Argumentare	Calitatea tratamentului locoregional este o primă	IIa

	condiţie pentru obţinerea vindecării. (1 - 3)	
> Opţiune	Medicul poate practica tratamentul conservator sau mastectomia radicală modificată, funcţie de opţiunea pacientei.	B
Argumentare	Chirurgia conservatoare şi mastectomia radicală modificată au valoare egală în ceea ce priveşte supravieţuirea, controlul local fiind inferior cu circa 8 - 10% în cazul tratamentului conservator. (4)	IIb
	6.1.1.1.1 Tratamentul chirurgical conservator	
Recomandare	În cazul pacientelor care doresc un tratament conservator, însă acesta nu poate fi efectuat cu rezultat cosmetic bun, din cauza unui raport nefavorabil tumoră/sân (tumoră mare, sân mic), se recomandă medicului să indice tratamentul sistemic iniţial (citostatic) neo-adjuvant.	B
Argumentare	Alegerea tipului de tratament local depinde de localizarea şi dimensiunile tumorii primare, mărimea sânului şi de dorinţa pacientei de a i se păstra sau nu sânul. (4 - 7)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să nu indice mai mult de 4 serii de chimioterapie.	B
Argumentare	Remisia completă clinică şi mamografică a tumorii face foarte dificilă practicarea unei intervenţii conservatoare. (8)	III
Standard	În cadrul chirurgiei conservatoare medicul trebuie să practice: - excizia locală largă a tumorii - verificarea marginilor de rezecţie a tumorii - evidarea ganglionară a nivelelor axilare I şi II	B
Argumentare	Marginile de rezecţie libere de tumoră reprezintă o cerinţă esenţială pentru obţinerea controlului local iar pentru stadializarea morfopatologică a axilei medicul anatomopatolog trebuie să examineze cel puţin ganglionii nivelului I. Statusul ganglionilor axilari este considerat cel mai puternic factor prognostic disponibil în cancerul mamar. Prognosticul bolii este corelat semnificativ cu invazia ganglionară şi este este cu atât mai rezervat cu cât numărul ganglionilor invadaţi este mai mare. (9 - 11)	IIa
Standard	Medicul trebuie să respecte contraindicaţiile absolute ale chirurgiei conservatoare.	B
Argumentare	Contraindicaţiile absolute sunt: - existenţa a două sau mai multe tumori situate în cadrane diferite - prezenţa de micro-calcificări difuze cu aspect malign - iradierea regiunii pectorale în antecedentele personale, la o doză care cumulată cu doza post-operatorie necesară de 50 Gy ar duce la o doză totală inacceptabilă (> 70 Gy) - sarcina - existenţa unor margini pozitive, ale piesei de excizie locală largă, în situaţia în care o nouă excizie ar compromite rezultatul cosmetic al intervenţiei şi apar din imposibilitatea obţinerii unui control local adecvat sau datorită contraindicaţiilor radioterapiei. (12 - 15, 19 - 24)	IIb
Standard	Medicul trebuie să respecte contraindicaţiile relative ale chirurgiei conservatoare.	B
Argumentare	Contraindicaţiile relative ale chirurgiei conservatoare sunt: - prezenţa mai multor tumori macroscopice în acelaşi cadran al sânului - prezenţa unor micro-calcificări cu semnificaţie incertă - existenţa unui sân mare, cu ptoză de gradul III la care reproductibilitatea poziţiei pe masa de iradiere şi omogenitatea dozei nu pot fi asigurate - existenţa unei colagenoze (de tipul sclerodermiei sau a lupusului eritematos) Radioterapia nu este lipsită de efecte secundare - alterează structura ţesuturilor sânului făcând mai dificil de interpretat o mamografie ulterioară şi examinarea sânului. Utilizarea ei exclude posibilitatea iradierii ulterioare şi conservarea sânului în cazul dezvoltării unui cancer metacron. (17, 18)	IIb
	6.1.1.1.2 Indicaţiile radioterapiei post-tratament conservator	
Standard	În toate cazurile în care se practică tratament conservator, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapia sânului (DT = 50 Gy/5 săptămâni, cu supraimpresie de 16 - 18 Gy la nivelul patului tumoral).	A
Argumentare	Radioterapia postoperatorie la nivelul sânului operat	Ia

	este o componentă obligatorie a tratamentului conservator. (25 - 28)	
Standard	În cazul în care postoperator se constată mai mult de 4 ganglioni axilari pozitivi, medicul trebuie să indice şi radioterapie externă a ganglionilor supraclaviculari.	B
Argumentare	Prezenţa metastazelor ganglionare reprezintă un factor prognostic negativ. (29, 30)	IIb
Opţiune	În cazul în care postoperator se constată mai mult de 4 ganglioni axilari pozitivi, medicul poate să indice şi radioterapie externă a ganglionilor mamari interni.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie reduce semnificativ mortalitatea prin cancer mamar dar s-a constatat o creştere a mortalităţii cardiovasculare, ceea ce a făcut ca în final supravieţuirea bolnavelor iradiate să fie cu numai 1,2% mai mare decât la cele neiradiate. (29, 30, 34)	III
Opţiune	În cazul în care postoperator se constată între 1 - 3 ganglioni axilari pozitivi, medicul poate să indice şi radioterapie externă a ganglionilor supraclaviculari şi mamari interni.	B
Argumentare	Iradierea ganglionilor supraclaviculari se recomandă atunci când este afectată şi staţia a doua ganglionară sau în caz de interesare ganglionară masivă. Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă şi nu trebuie iradiaţi decât în cazul existenţei unor factori de risc. (32 - 34)	III
Standard	În cazul în care postoperator se constată ganglioni axilari negativi, medicul trebuie să indice şi radioterapie externă a ganglionilor mamari interni doar dacă: - tumora are diametrul mai mare de 2 cm - tumora este situată în cadrane interne sau central - sunt prezente semne clinice sau imagistice de invazie a ganglionilor mamari interni	B
Argumentare	Radioterapia excesivă la nivelul ganglionilor mamari interni poate determina afectarea cordului. Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă şi nu trebuie iradiaţi decât în cazul existenţei unor factori de risc. (30, 32 - 34).	IIb
	6.1.1.1.3 Mastectomia radicală modificată	
Standard	În mastectomia radicală modificată medicul trebuie să includă pe lângă excizia glandei mamare în totalitate şi evidarea axilară de nivel I şi II.	B
Argumentare	Statusul ganglionilor axilari este considerat cel mai puternic factor prognostic disponibil în cancerul mamar. Prognosticul bolii este corelat semnificativ cu invazia ganglionară şi este cu atât mai rezervat cu cât numărul ganglionilor invadaţi este mai mare. O axilă complet evidată, cu peste 10 ganglioni extirpaţi şi sub 4 ganglioni invadaţi, fără interesarea staţiei a doua şi fără extensie extracapsulară, nu va trebui iradiată. (35, 36)	IIb
Standard	Medicul trebuie să extirpe nivelul III ganglionar doar în cazul în care intra-operator se evidenţiază adenomegalii sugestive pentru metastaze.	B
Argumentare	Limfadenectomia la nivelul staţiei a treia ganglionare este dificilă şi implică riscuri mai mari (edemul braţului, anchiloză scapulo-humerală). (38 - 40)	III
	6.1.1.1.4 Indicaţiile radioterapiei post-mastectomie radicală modificată	
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie (perete toracic) post-mastectomie radicală în următoarele situaţii: - tumoră mai mare decât 5 cm - mai mult de 3 ganglioni axilari pozitivi - ganglion(i) axilar(i) pozitiv(i) dar cu efracţie capsulară - margine de rezecţie pozitivă - margine de rezecţie la distanţă mai mică de 1 mm faţă de tumoră	A
Argumentare	Peretele toracic este locul cu cel mai mare risc de recidivă. Riscul de recidivă ganglionară regională variază cu diametrul tumorii primare, nr. Ggl. axilari pozitivi, şi tipul disecţiei axilare folosite. Există dovezi clare că RT postmastectomie radicală modificată nu reduce numai recidiva loco-regională, dar creşte şi intervalul liber de boală şi supravieţuirea globală, chiar în condiţiile CMT adjuvante sistemice. (37 - 43)	Ib
Opţiune	Medicul poate îndruma pacienta către serviciul	B

	oncologic şi pentru radioterapie supraclaviculară post-mastectomie radicală în următoarele situaţii: - minim un ganglion axilar pozitiv - ganglioni negativi dar tumoră cu diametrul mai mare de 5 cm sau margini pozitive	
Argumentare	În cele mai multe studii, recidiva ggl axilară sau supraclaviculară este rară după limfadenectomia stațiilor I şi II, când ggl. sunt negativi sau 1 - 3 pozitivi. (38 - 40)	IIb
Opţiune	Medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic şi pentru radioterapie la nivelul ganglionilor mamari interni post-mastectomie radicală în cazul în care există minim un ganglion axilar pozitiv.	B
Argumentare	Ganglionii mamari interni comportă un risc scăzut de recidivă şi nu trebuie iradiaţi decât în cazul existenţei unor factori de risc. (40 - 43)	III
	6.1.1.1.5 Carcinomul ductal in situ (CDIS)	
Standard	În cazul carcinomului ductal in situ (CDIS) medicul trebuie să indice şi să practice tratamentul chirurgical prin excizie locală largă mamară, fără limfadenectomie axilară.	B
Argumentare	Limfadenectomia nu este necesară deoarece riscul de metastaze ganglionare este redus (sub 4%). (44, 48 - 53)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să asigure obligatoriu la practicarea exciziei locale largi, margini de rezecţie libere de tumoră.	B
Argumentare	Marginile de rezecţie libere de tumoră reprezintă o cerinţă esenţială pentru obţinerea controlului local. (45 - 48)	III
> Standard	În cazul CDIS cu leziune nonpalpabilă, medicul trebuie să practice chirurgia conservatoare după reperarea preoperatorie a zonei suspecte imagistic cu fire metalice tip harpon.	B
Argumentare	Reperarea preoperatorie a zonei are o acurateţe mare (> 90%), ajutând astfel la practicarea cu succes a intervenţiei chirurgicale conservatoare. (49)	III
> Standard	Medicul trebuie să indice asocierea radioterapiei mamare postoperatorii (în DT = 50 Gy pe o durată de 5 săptămâni)	B
Argumentare	Asocierea radioterapiei reduce riscul recurenţelor locale. (50 - 55)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să nu indice radioterapia mamară postoperatorie în cazurile de carcinom ductal in situ (CDIS) cu tumoră unicentrică mai mică de 5 mm şi grad G1.	B
Argumentare	În aceste cazuri riscul de recidivă locală este scăzut. (56 - 59)	III
Standard	Medicul trebuie să indice mastectomia (totală) simplă (MS) în următoarele situaţii: - în cazurile de CDIS în care nu se poate ajunge la margini negative concomitent cu un rezultat cosmetic bun - în cazul unor leziuni întinse pe două sau mai multe cadrane	B
Argumentare	Mastectomia este preferabilă în aceste cazuri pentru un control locoregional mai bun. (56 - 59)	IIa
	6.1.1.1.6 Carcinomul lobular in situ (CLIS)	
Standard	În cazul unui carcinom lobular in situ (CLIS) medicul trebuie să indice: - excizia locală largă fără limfadenectomie şi - urmărirea postoperatorie	B
Argumentare	Limfadenectomia nu este necesară deoarece riscul de metastaze ganglionare este redus. Urmărirea postoperatorie este necesară datorită riscului crescut de a dezvolta noi leziuni la nivelul aceluiaşi sân, contralateral sau la ambii sâni. (60 - 65)	III
Opţiune	Medicul poate recomanda şi tratament cu Tamoxifenum pentru profilaxia carcinoamelor invazive.	B
Argumentare	CLIS reprezintă un risc crescut de a dezvolta ulterior un carcinom ductal invaziv. Riscul absolut de cancer de sân ipsilateral după CLIS este 17% după 5 ani. Tamoxifenum-ul reduce mult riscul apariţiei cancerului invaziv. (66 - 70)	IIb
Standard	Post-operator în cazul CLIS, medicul trebuie să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapie după intervenţia chirurgicală conservatoare.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie la nivelul sânului operat este o componentă obligatorie a tratamentului	III

	conservator. (68, 71 - 73)	
> Recomandare	Se recomandă medicului să indice începerea radioterapiei postoperatorii imediat, atunci când plaga operatorie este cicatrizată.	E
Argumentare	Radioterapia poate încetini procesul de vindecare. (68)	
	6.1.1.2 Tratamente sistemice	
	6.1.1.2.1 Tratamentul citostatic/Polichimioterapia	
Standard	Medicul trebuie să solicite medicului anatomopatolog ca examenul histopatologic al piesei să specifice: - existenţa factorilor de risc pentru recidiva locală sau evoluţie la distanţă (vezi Tabel 1 anexa 4) - prezenţa sau absenţa receptorilor hormonali	B
Argumentare	Necesitatea tratamentului adjuvant, chimioterapie sau hormonoterapie este indicată de rezultatul examenului histopatologic. (74 - 76)	III
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacienta pentru chimioterapie în toate cazurile în care există metastaze ganglionare axilare.	B
Argumentare	Cel mai puternic factor de prognostic este interesarea ganglionară: cu cât numărul ganglionilor invadaţi este mai mare, cu atât creşte riscul de recidivă locoregională şi de evoluţie la distanţă. (75 - 79)	IIa
> Opţiune	Medicul poate indica diferite scheme de tratament citostatic în funcţie de grupele de risc.	B
Argumentare	Vezi Tabel 2 - anexa 4. (77)	III
> Opţiune	Medicul poate să îndrume pacienta pentru chimioterapie chiar dacă nu există metastaze ganglionare axilare, în funcţie de grupul de risc în care se încadrează pacienta.	E
Argumentare	Pacientele cu ganglioni neafectaţi (N0), deşi cu prognostic net favorabil, vor avea totuşi o incidenţă a recidivei la distanţă de aproximativ 20%. (81)	
>> Standard	Medicul trebuie să considere obligatorie chimioterapia în cazul pacientelor cu risc crescut.	B
Argumentare	Stabilirea conduitei terapeutice trebuie să se bazeze pe totalitatea factorilor prognostici şi predictivi proprii cazului respectiv, identificaţi postoperator şi preterapeutic. Factorii prognostici sunt caracteristici măsurabile ale pacientei, disponibili în momentul diagnosticului sau al intervenţiei chirurgicale, care în absenţa unui tratament adjuvant sunt asociaţi cu riscul de recidivă sau de deces, iar factorii predictivi sunt asociaţi cu răspunsul la diferite tratamente. Singurii factori prognostici şi predictivi cu valoare unanim recunoscută de Conferinţa de consens asupra tratamentului adjuvant al cancerului mamar a Institutului Naţional de Sănătate al SUA sunt: vârsta, dimensiunile tumorii primare, statusul histologic al ganglionilor axilari, tipul histologic, gradul de malignitate şi statusul receptorilor hormonali.	
	Sunt considerate paciente cu risc crescut cele la care: - dimensiunea tumorii > 2 cm sau - receptorii hormonali sunt negativi sau - gradul histologic 2 (în prezenţa altor factori de risc) - sau - gradul histologic 3 sau - vârsta < 35 de ani (78 - 81)	IIb
>> Opţiune	Medicul poate să nu indice chimioterapia în cazul pacientelor cu risc intermediar.	B
Argumentare	Sunt considerate paciente cu risc intermediar cele la care: - dimensiunea tumorii 1 - 2 cm - receptori hormonali pozitivi - grad histologic 1 - 2 - vârsta 35 - 50 de ani (78 - 81)	IIb
>> Standard	Medicul trebuie să nu indice chimioterapie în cazul pacientelor la care sunt prezenţi toţi cei patru factori de risc scăzut.	B
Argumentare	Cei patru factori de risc scăzut sunt: - dimensiunea tumorii < 1 cm - receptori hormonali pozitivi - grad histologic 1 - vârsta > 50 de ani (78 - 81)	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi şi receptori pozitivi	B

	în următoarele condiţii: - tumoră cu dimensiune sub 0,5 cm - boală microinvazivă - tumoră cu dimensiunile cuprinse între 0,6 - 1 cm, G1, fără alţi factori histologici negativi - tumora cu dimensiuni sub 1 cm, tip tubular, coloid	
Argumentare	Dimensiunile reduse ale tumorii şi gradingul histologic G I reprezintă factori de risc scăzut pentru agresivitatea tumorală. (78 - 81)	III
> Opţiune	Medicul poate indica chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi şi receptori pozitivi în următoarele condiţii: - tumora cu dimensiunile cuprinse între 0,6 - 1 cm, G 2 - 3, factori histologici negativi (invazie angiolimfatică, HER2/neu +++) - tumora cu dimensiuni sub 1 - 2,9 cm tip tubular, coloid	B
Argumentare	Gradingul histologic este un factor prognostic important. (82 - 86)	III
> Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi şi receptori negativi în următoarele condiţii: - tumoră cu dimensiune sub 0,5 cm - boală microinvazivă - tumoră cu dimensiuni sub 1 cm tip tubular, coloid	B
Argumentare	Dimensiunile reduse ale tumorii şi gradingul histologic G I reprezintă factori de risc scăzut pentru agresivitatea tumorală. (82 - 86)	IIb
> Opţiune	Medicul poate indica chimioterapie în cazurile cu ganglioni negativi şi receptori pozitivi dacă tumora are dimensiunile de 1 - 2,9 cm şi este de tip tubular, coloid.	B
Argumentare	Tipurile histologice tubular şi coloid sunt considerate a fi mai puţin agresive. (82 - 86)	III
	6.1.1.2.2 Hormonoterapia	
Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul hormonal în toate cazurile de cancer mamar cu receptori pozitivi.	A
Argumentare	Tratamentul hormonal în cazul pacientelor diagnosticate cu tumori mamare cu receptori pozitivi are o eficienţă semnificativă, obţinându-se o scădere a progresiei bolii şi o scădere a mortalităţii. (87 - 92)	Ia
> Opţiune	În cazul pacientelor cu cancer mamar aflate în premenopauză medicul poate indica ablaţie ovariană urmată de tratament cu antiestrogeni (Tamoxifenum).	B
Argumentare	În cazul pacientelor aflate în premenopauză, ablaţia ovariană elimină o sursă importantă de estrogeni endogeni. (95 - 99)	IIa
>> Opţiune	În cazul pacientelor la care se practică ablaţia ovariană, medicul poate indica practicarea acesteia prin una din următoarele metode: - chimică (analogi GnRH) - chirurgicală (clasică/laparoscopică) - radiologică	B
Argumentare	Agoniştii de GnRH reprezintă o alternativă în cazul pacientelor ce nu acceptă intervenţia chirurgicală, realizând o inhibare profundă a axului hipofizo-ovarian. Metoda radiologică de ablaţie a funcţiei ovariene se indică în cazuri excepţionale. (100 - 105)	III
> Standard	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză medicul trebuie să indice ca primă linie de tratament Tamoxifenum.	A
Argumentare	Tamoxifenum-ul inhibă creşterea celulelor tumorale mamare prin mecanism competitiv la nivelul receptorilor estrogenici. Eficienţa sa a fost dovedită de numeroase studii clinice, rămânând prima opţiune de tratament. (93 - 97)	Ia
> Opţiune	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză medicul poate să indice ca primă linie de tratament inhibitorii de aromatază.	A
Argumentare	Inhibitorii de aromatază scad conversia periferică a testosteronului şi androstendionului în estriol şi estronă, scăzând astfel nivelul estrogenilor circulanţi, indiferent de originea lor (gonadală sau extragonadală). (100 - 101)	Ia
> Opţiune	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, sau care au ajuns în postmenopauză după un tratament de 5 ani cu Tamoxifenum, medicul poate să indice pacientei continuarea tratamentului pentru încă 5 ani cu un inhibitor de aromatază.	A
Argumentare	Celulele tumorale pot dezvolta fenomenul de rezistenţă secundară la Tamoxifenum, ceea ce poate necesita abordarea unei alte terapii hormonale. (93 - 96)	Ia

6.1.2 Categoria cancerelor mamare inoperabile

Standard	Medicul trebuie să indice ca secvenţa terapeutică iniţială să fie chimioterapia.	B
Argumentare	Încadrarea pacientelor în stadiul cancerului mamar inoperabil implică necesitatea unui tratament sistemic iniţial, el fiind considerat un stadiu avansat de boală. (106 - 110)	IIb
Opţiune	Medicul poate indica şi hormonoterapie în funcţie de statusul menopauzal şi prezenţa receptorilor hormonali.	B
Argumentare	Hormonoterapia are efecte benefice în special în cazul pacientelor cu receptor hormonali pozitivi. (111 - 114)	IIb
> Standard	Medicul trebuie să reevalueze pacienta după 4 cicluri de chimioterapie (+/- hormonoterapie).	B
Argumentare	În unele cazuri răspunsul la terapia sistemică este favorabil şi se poate practica tratament chirurgical. (113)	III
>> Standard	În cazul în care la reevaluarea postchimioterapie se constată o regresiune a tumorii primare medicul trebuie să indice: - excizie locală largă + evidare axilară urmată de - radioterapia externă a sânului (50 Gy/5 săptămâni) şi - radioterapia externă a regiunilor ganglionare (40 Gy) şi apoi - completarea chimioterapiei până la 6 cicluri	B
Argumentare	Practicarea tratamentului conservator este posibilă după terapia sistemică chiar şi în cazul stadiilor avansate. (115 - 120)	III
>> Opţiune	În cazul în care medicul constată o regresiune a tumorii primare, el poate indica mastectomie radicală modificată + radioterapia externă postoperatorie a peretelui toracic şi a regiunilor ganglionare.	B
Argumentare	Mastectomia radicală modificată reprezintă doar opţiune de tratament pentru că este mai frecvent însoţită de complicaţii (sângerare mai importantă, dehiscenţa plăgii, efect cosmetic absent). (118 - 121)	III
>> Standard	În cazurile stadializate iniţial ca T4 medicul trebuie să indice o mastectomie radicală modificată (MRM).	B
Argumentare	În cazurile cu tumori de dimensiuni mari sau cu extensie la peretele toracic sau piele (T4) riscul de recidivă locală este mai mare. (123)	III
>> Standard	În cazurile cu: - risc de exulcerare - răspuns parţial la chimioterapie - boală staţionară medicul trebuie să indice mastectomie simplă (MS)	B
Argumentare	Mastectomia radicală modificată sau mastectomia simplă asigură un control local superior chirurgiei conservatoare, necesar în aceste cazuri. (121 - 123)	III
>> Opţiune	În cazul: - unui răspuns parţial la chimioterapie - unei boli staţionare sau - unei boli evolutive medicul poate indica: - radioterapie exclusivă sau - chimioterapie sau - hormonoterapie de linia a doua	B
Argumentare	Chimioterapia (combinaţie mai agresivă) sau în unele cazuri completarea radioterapiei până la o doză totală de 45 - 50 Gy poate avea un efect favorabil în aceste cazuri. Hormonoterapia de linia a doua (inhibitorii selectivi de aromatază) are în unele cazuri efecte favorabile. (115 - 117, 120 - 122)	III

6.1.3 Categoria cancerelor mamare metastazate sau recidivate

6.1.3.1 Principii de tratament

Standard	Pentru cazurile care se prezintă iniţial cu metastaze, fără nici un tratament anterior, medicul trebuie să aleagă decizia terapeutică funcţie de: - starea generală a bolnavei - numărul şi tipul localizărilor metastatice - statusul receptorilor hormonali la nivelul	B

	recidivelor tumorale	
Argumentare	Starea generală a bolnavei este exprimată prin indicele de performanţă (vezi anexa 4 Tabel 11.) Numărul şi tipul localizărilor metastatice: localizările osoase au un prognostic mai favorabil decât cele viscerale, ca şi localizările unice versus multiple. Tratamentul recidivelor bolii depinde de localizarea lor (locală, regională sau la distanţă), de intervalul liber şi de tratamentul iniţial. Ca regulă, fiecare recidivă indică un proces sistemic şi întotdeauna tratamentul local trebuie asociat cu unul general. Opinia radioterapeutului este obligatorie. (124 - 126)	IIb
Standard	Medicul trebuie să considere că principalul obiectiv al tratamentului este ameliorarea calităţii vieţii bolnavei.	B
Argumentare	Deoarece fiecare recidivă indică un proces sistemic prognosticul acestor paciente este în general rezervat, supravieţuirea fiind redusă. (125)	III
Standard	Medicul trebuie să indice hormonoterapia ca tratament de elecţie.	B
Argumentare	Scopul acestui tratament este prelungire supravieţuirii fără boală şi scăderea riscului de cancer controlateral. (124, 127)	IIb
> Opţiune	Medicul poate indica asocierea chimioterapiei cu hormonoterapia.	B
Argumentare	În special în cazul recidivelor precoce, acestea pot fi considerate ca fiind o dovadă a rezistenţei bolii la chimioterapie şi/sau hormoterapie prin prezenţa unor clone celulare rezistente, prezente de la început şi care au început să prolifereze la un moment dat. (124, 127)	III
Standard	Medicul trebuie să indice mastectomia simplă pentru tratamentul recidivei locale apărute după tratament conservator.	B
Argumentare	Studiile existente nu arată o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte supravieţuirea pe termen lung între mastectomia "de salvare" în comparaţie cu reexciziile repetate. Mastectomia este însă întotdeauna indicată atunci când este suspectată multicentricitatea. (128 - 130)	IIb
Opţiune	Medicul poate indica practicarea unei noi sectorectomii dacă pacienta solicită conservarea sânului.	B
Argumentare	În cazurile în care recidiva locală este asociată cu metastaze la distanţă, prognosticul nu mai este influenţat de terapia locală, mutilantă, motiv pentru care operaţiile radicale pot fi evitate. (130, 131)	III
> Standard	Medicul trebuie să îi explice pacientei riscul mai mare de recidivă în cazul conservării sânului.	B
Argumentare	Opţional se poate face din nou o excizie locală largă, însă rata de noi recidive locale este mare şi pacienta trebuie să îşi asume acest risc. (130, 131)	III
Standard	Medicul trebuie să excizeze în ţesut sănătos recidivele locale după MRM.	B
Argumentare	Obţinerea marginilor negative este esenţială pentru controlul local. (128, 130)	III
> Standard	Medicul trebuie să indice post-operator radioterapia externă a peretelui toracic în cazul în care aceasta nu a fost efectuată la tratamentul iniţial.	B
Argumentare	Dacă tratamentul primar de conservare a sânului a inclus şi iradierea postoperatorie, repetarea acesteia este posibilă doar după câţiva ani (în medie 5 ani), altfel rata complicaţiilor datorate iradierii este inacceptabil de mare. (115, 116)	IIb
Recomandare	În cazurile în care se poate aplica tratament chirurgical se recomandă medicului: - să extirpe pe cât posibil recidivele ganglionare regionale apoi - să indice radioterapia externă a ariilor regionale ganglionare interesate dacă acest tratament nu a fost efectuat iniţial	B
Argumentare	Radioterapia contribuie la scăderea ratei de recidivă locală însă poate fi aplicată doar după un interval de timp suficient de lung (în medie 5 ani) de la tratamentul iniţial. (115, 116, 139)	III
	6.1.3.2 Tratamentul sistemic al bolii metastatice	
Standard	Medicul trebuie să considere că tratamentul sistemic al bolii metastatice depinde de statusul receptorilor estrogenici şi de tipul de metastaze.	B
Argumentare	Numărul şi tipul localizărilor metastatice: localizările osoase au un prognostic mai favorabil	IIb

	decât cele viscerale, ca și localizările unice versus multiple. Fiecare recidivă indică un proces sistemic și întotdeauna tratamentul local trebuie asociat cu unul general. (139)	
	6.1.3.2.1 Pentru cazurile cu RE/RP pozitivi, determinări secundare numai osoase/țesuturi moi sau determinări secundare viscerale asimptomatice	
Standard	Medicul trebuie să indice Hormonoterapie de linia a doua (inhibitori de aromatază), dacă pacienta a efectuat tratament antiestrogenic cu durata de sub un an (indiferent dacă pacienta este în pre/post-menopauză).	B
Argumentare	Apariția recidivelor la un interval mai mic de un an de la începerea tratamentului antiestrogenic necesită aplicarea unui tratament mai eficient. (132 - 134)	IIb
Standard	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, medicul trebuie să indice inhibitori de aromatază, dacă pacienta: - nu a efectuat tratament antiestrogenic sau - a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă	B
Argumentare	Inhibitorii de aromatază sunt considerați superiori ca tratament în cazul pacientelor aflate în postmenopauză, cu determinări secundare metastatice, față de Tamoxifenum. (140 - 145)	IIa
Opțiune	În cazul pacientelor aflate în postmenopauză, medicul poate indica antiestrogeni dacă pacienta: - nu a efectuat tratament antiestrogenic sau - a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă	B
Argumentare	Metastazele au în general receptori hormonali ca și tumora primară. (140 - 145)	III
Standard	În cazul pacientelor aflate în premenopauză, medicul trebuie să indice antiestrogeni dacă pacienta: - nu a efectuat tratament antiestrogenic sau - a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă	B
Argumentare	Tamoxifenumul inhibă creșterea celulelor metastatice prin mecanism competitiv la nivelul receptorilor estrogenici. (135 - 138)	IIb
Opțiune	În cazul pacientelor aflate în premenopauză, medicul poate indica și inhibiția funcției ovariene dacă pacienta: - nu a efectuat tratament antiestrogenic sau - a încheiat acest tratament cu mai mult de un an în urmă	B
Argumentare	Terapia combinată este preferată pentru că s-a constat o rată de răspuns mai bună la tratament, scăderea semnificativă a progresiei bolii și deci scăderea mortalității prin cancer de sân. Asocierea GnRH nu determină efecte secundare mai accentuate. (137)	III
Standard	Medicul trebuie: - să indice întreruperea tratamentului hormonal și - să indice chimioterapie în următoarele circumstanțe: - progresia bolii - în absența beneficiului clinic după 3 luni - apariția metastazelor viscerale	B
Argumentare	În aceste cazuri este necesar un tratament mai agresiv, chimioterapia acționând la nivelul metastazelor viscerale. (146, 147)	III
Standard	În cazurile cu metastaze osoase medicul trebuie să indice administrarea unor inhibitori de osteoclaste (bisfosfonați) în asociere cu calcium și Ergocalciferolum (vitamina D2)	B
Argumentare	Bisfosfonații previn sau întârzie apariția complicațiilor osoase la pacientele cu metastaze osoase, au efect antialgic și citotoxic asupra celulelor tumorale. (Vezi anexa 4 Tabel 10). (148)	III
	6.1.3.2.2 Pentru cazurile cu RE/RP negativi, determinări secundare viscerale simptomatice sau hormono-refractare	
Standard	În cazul în care există supraexpresia HER2 medicul trebuie să indice administrarea Trastuzumab.	B
Argumentare	Identificarea supraexpresiei tumorale a genei HER2 are un rol esențial în identificarea pacientelor care pot beneficia de tratament cu anticorpi monoclonali	IIb

	anti HER2 de tip Trastuzumab. (149 - 151)	
Opţiune	În cazul în care există supraexpresia HER2 medicul poate indica şi chimioterapie.	B
Argumentare	Există studii retrospective care sugerează că supraexpresia oncogenei HER2 poate constitui un factor predictiv al răspunsului la chimioterapie. S-a constatat o prelungire semnificativă a intervalului liber de boală şi o prelungire a supravieţuirii în cazul pacientelor cu supraexpresia HER2 cărora li s-au administrat scheme de tratament bazate pe antracicline. (149 - 151)	III
Standard	În cazul în care nu există supraexpresia HER2 medicul trebuie să indice doar chimioterapie.	B
Argumentare	Tratamentul cu anticorpi monoclonali anti HER2 de tip Trastuzumab în aceste cazuri nu are efect. (149 - 151)	IIa
> Standard	Dacă după 3 serii de chimioterapie nu există răspuns sau statusul de performanţă ECOG (vezi anexa 4, Tabel 12) este peste 3, medicul trebuie să indice doar tratament simptomatic.	B
Argumentare	În aceste cazuri efortul terapeutic se concentrează doar asupra îmbunătăţirii calităţii vieţii. (152)	III
	6.2 Cancerul mamar în timpul sarcinii şi în postpartum	
Standard	Medicul trebuie să adapteze conduita terapeutică în funcţie de vârsta sarcinii şi de solicitarea exprimată în scris de pacientă, după consilierea sa.	B
Argumentare	Abordarea medicală a gravidei cu cancer de sân implică o comunicare apropiată cu pacienta, familia ei şi cu echipa medicală implicată în îngrijirea ei. (160 - 162)	IIa
Standard	Pentru tratamentul cancerului mamar din timpul sarcinii medicul trebuie să obţină consimţământul informat al pacientei.	E
Argumentare	Pacienta este aceea care, pe deplin informată, trebuie să ia o decizie în legătură cu sarcina. (160 - 162)	
	6.2.1 Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului I	
Recomandare	În cazurile în care neoplasmul de sân este diagnosticat în primul trimestru de sarcină, se recomandă ca medicul să indice avortul terapeutic.	B
Argumentare	Avortul terapeutic se recomandă în special dacă există riscul afectării produsului de concepţie secundar tratamentelor propuse (citostatic şi iradiant). (153 - 159)	IIa
> Standard	După efectuarea avortului terapeutic, medicul trebuie să respecte aceleaşi principii terapeutice ca la femeia negravidă, pentru tratamentul cancerului mamar.	B
> Argumentare	Tratamentul cancerului de sân trebuie să adere la aceleaşi criterii şi nu trebuie amânat din cauza sarcinii/întreruperii sarcinii. (159 - 161)	III
Standard	Medicul trebuie să nu indice chimioterapie în trimestrul I de sarcină, dacă pacienta doreşte păstrarea sarcinii.	B
Argumentare	Administrarea chimioterapiei în primul trimestru de sarcină se asociază cu o incidenţă crescută de moarte fetală in utero şi de malformaţii congenitale. (155 - 158)	III
	6.2.2 Cancerul mamar diagnosticat în timpul Trimestrului II şi III de sarcină	
Recomandare	Dacă neoplasmul mamar este diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină, se recomandă ca medicul să indice chimioterapie urmată de tratament chirurgical.	B
Argumentare	Agenţii chimioterapeutici utilizaţi curent în tratamentul iniţial al pacientelor cu cancer de sân sunt relativ siguri (clasa D după FDA) atunci când sunt administraţi în trimestrul II şi III de sarcină. (154 - 158)	IIb
Standard	Pentru cazurile de cancer de sân diagnosticate în timpul sarcinii, medicul trebuie să indice mastectomia radicală modificată (MRM).	B
Argumentare	Mastectomia radicală modificată are avantajul că în majoritatea cazurilor nu necesită radioterapie ulterioară, dăunătoare fătului. (159 - 162)	III
Opţiune	Medicul poate indica în cazuri bine individualizate tratamentul conservator.	B
Argumentare	Tratamentul conservator poate fi o opţiune în cazul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân la sfârşitul trimestrului II sau începutul	III

	trimestrului III de sarcină, când radioterapia poate fi amânată până după naştere. Efectul cosmetic al tratamentului conservator la gravide este scăzut datorită modificărilor arhitecturale fiziologice ce apar în sarcină. (163 - 165)	
Standard	Medicul trebuie să indice ca radioterapia să fie utilizată doar după naştere.	B
Argumentare	Riscul fetal consecutiv radioterapiei este important. (166 - 175)	III
	6.3 Sarcina după cancer mamar	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice o perioada de aşteptare de 2,5 - 3 ani de la terminarea terapiei, înaintea permiterii unei sarcini.	B
Argumentare	Majoritatea recurenţelor bolii apar în primii doi ani de la tratament. Sarcina nu se recomandă pe durata tratamentului cu Tamoxifenum datorită posibilelor efecte teratogene. În cazul pacientelor tratate pentru cancer de sân, contracepţia hormonală este contraindicată, recomandându-se în general metode tip "barieră". (176 - 178)	III
	6.4 Cancerul mamar ocult cu debut axilar	
Standard	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar medicul trebuie să precizeze diagnosticul prin practicarea biopsiei ganglionare axilare.	B
Argumentare	În faţa unei adenopatii axilare atitudinea corectă vizează depistarea etiologiei maligne a acesteia. (179 - 182)	III
Standard	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar medicul trebuie să excludă alte posibile tumori primare care pot da metastaze axilare.	B
Argumentare	Tumorile localizate la nivel tiroidian, pulmonar, gastric, pancreatic şi colorectal pot determina metastaze axilare cu histologie asemănătoare. (185)	III
Opţiune	Pentru evidenţierea tumorii mamare medicul poate indica: - mamografie bilaterală faţă şi profil - ecografie mamară - tomografie computerizată - rezonanţă magnetică nucleară	B
Argumentare	Deşi există numeroase cauze ale adenopatiei axilare (limfoame, adenocarcinoame, cauze inflamatorii) sânul trebuie explorat înaintea altor organe. (185, 188 - 194)	III
> Standard	În cazul în care se identifică tumora primară, medicul trebuie să indice acelaşi tratament ca în cazul cancerului mamar operabil.	B
Argumentare	Identificarea tumorii primare reprezintă primul pas în stabilirea conduitei terapeutice. (183)	III
> Standard	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar în care tumora primară nu a putut fi identificată, medicul trebuie să indice: - practicarea mastectomiei radicale modificate. sau - să îndrume pacienta către serviciul oncologic pentru radioterapia externă a întregului sân (DT = 50 - 55 Gy).	B
Argumentare	Leziunile pot fi infraclinice, însă plurifocale, sau multicentrice, ceea ce justifică practicarea mastectomiei radicale modificate. (195)	III
	Radioterapia poate fi o alternativă la tratamentul chirurgical, oferind rezultate asemănătoare mastectomiei în ceea ce priveşte supravieţuirea. (196 - 198)	IIb
>> Opţiune	În cazurile de cancer mamar ocult cu debut axilar în care tumora primară nu a putut fi identificată medicul poate îndruma pacienta către serviciul oncologic şi pentru radioterapia axilei (DT = 50 - 55 Gy).	B
Argumentare	Rolul radioterapiei axilare în cancerul mamar ocult cu debut axilar este de a micşora rata metastazelor la distanţă. (196 - 198)	IIb
Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul sistemic conform recomandărilor din stadiului IIB.	B
Argumentare	Tumorile oculte clinic dar cu adenopatie axilară prezentă se încadrează în stadiul T_1 N_1-2M_0. (195 - 197)	III
	6.5 Boala Paget a sânului	
Recomandare	Pentru stabilirea diagnosticului de certitudine în boala Paget se recomandă medicului să practice examen citologic şi/sau examen histopatologic	B

	(biopsie mamelonară).	
Argumentare	Diagnosticul pozitiv al bolii Paget este histopatologic, prin evidenţierea celulelor Paget. Produsul biologic ideal trebuie să furnizeze anatomopatologului material vizând atât canalele galactofore cât şi epidermul. (199)	IIa
Standard	În cazul în care pacienta nu doreşte conservarea sânului, medicul trebuie să practice mastectomie simplă.	C
Argumentare	Mastectomia simplă este cea mai folosită tehnică, limfadenectomia axilară nefiind necesară. (200 - 203)	IV
Standard	În cazul în care pacienta doreşte conservarea sânului, pentru tratamentul bolii Paget, medicul trebuie să practice o excizie largă a cadranului central asociată cu radioterapia postoperatorie.	B
Argumentare	Radioterapia postoperatorie creşte eficacitatea intervenţiei conservatoare, scăzând rata de recidivă locală (de la 40% la 11%). (204 - 209, 211, 212)	IIb
Standard	În prezenţa unei componente invazive, medicul trebuie să practice şi limfadenectomia axilară (nivel I şi II).	B
Argumentare	Prezenţa unei componente invazive reprezintă un risc crescut de afectare a ganglionilor axilari. (210)	IIb

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să urmărească bolnavele tratate pentru cancer mamar prin examen clinic şi mamografic.	B
Argumentare	Examenul clinic şi mamografic permit identificarea unor posibile recidive locale. (1 - 4)	III
Standard	În cazul unei simptomatologii suspecte pentru metastaze la distanţă (semnalată de obicei de bolnavă), medicul trebuie să indice şi alte metode de investigare.	B
Argumentare	Posibila prezenţă a metastazelor la distanţa trebuie investigată în vederea instituirii tratamentului adecvat. (1 - 4)	III
Standard	Medicul trebuie să indice ca examinări de rutină: - hemoleucograma - fosfataza alcalină - mamografie la 6 luni după încheierea tratamentului iniţial şi apoi anual - radioscopie pulmonară anual - ecografie de abdomen superior anual - examen ginecologic anual	B
Argumentare	Aceste investigaţii se recomandă pentru depistarea celor mai frecvente localizări metastatice (sân operat/contralateral, osoase, pulmonare, hepatice). Examinarea ginecologică este obligatorie în special în cazul pacientelor aflate sub tratament cu Tamoxifenum. (5 - 9, 12 - 15)	III
Standard	Medicul trebuie să indice control prin examen clinic astfel: - în primul an la intervale de 3 luni - în al doilea an la intervale de 6 luni - începând cu al 3-lea an, la intervale anuale	B
Argumentare	Majoritatea recurenţelor bolii apar în primii doi ani de la tratamentul primar. (1 - 3)	III
Recomandare	Se recomandă medicului să nu indice determinarea CA15 - 3 şi ACE ca examinări de rutină.	B
Argumentare	CA15 - 3 şi ACE au semnificaţie limitată. (9 - 11)	III

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul pacientelor cu cancer mamar, să îşi redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Pentru tratamentul cancerului mamar medicul trebuie să colaboreze cu oncologul (chimioterapeut, radiolog) şi anatomopatolog.	E
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele diagnosticate cu cancer mamar pre sau post-tratament către consiliere psihologică (în cadrul spitalului sau extern).	E
Standard	Tratamentul chirurgical al pacientele diagnosticate cu cancer mamar trebuie efectuat numai de medicul ginecolog/chirurg generalist cu supraspecializare în oncologie.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor diagnosticate cu cancer de sân trebuie	E

```
                | să aibă un laborator anatomo-patologic funcţional
                  Laboratorul de anatomie patologică trebuie să         |
                  asigure:                                              |
                  - examen extemporaneu al piesei tumorale              |
                  - examinarea la parafină a piesei tumorale şi a       |
                    ganglionilor                                        |
                  - imunohistochimie                                    |

Standard        | În cazul în care în spitalul în care s-a practicat      E
                | tratamentul chirurgical nu există posibilitatea
                | radioterapiei/chimioterapiei postoperatorii, medicul
                | trebuie să îndrume pacienta către un alt spital cu
                | dotarea necesară, şi cu care spitalul trimiţător are
                | contract.
```

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală: Registrul Naţional de Cancer, MS, Bucureşti.
2. N. Ghilezan A.C. Rancea, C. Vitoc, G. Peltecu, R. Anghel, M. Dediu, L. Minea: Cancerul mamar: ghid de diagnostic şi tratament. Radioterapie şi Oncologie Medicală. 2006, 1:16-26.

Evaluare şi diagnostic

1. N. Ghilezan A.C. Rancea, C. Vitoc, G. Peltecu, R. Anghel, M. Dediu, L. Minea: Cancerul mamar: ghid de diagnostic şi tratament. Radioterapie şi Oncologie Medicală. 2006, 1:16-26.
2. Layfield LJ, Chrischilles EA, Cohen Mb, Bottles K. The palpable breast nodule: A cost-effectiveness analysis of alternate diagnosis approaches. Cancer 1993; 72:1642-1651.
3. Walker GM, Foster RS Jr, McKegney Cp. McKegney FP. Breast biopsy: A comparison of outpatient and inpatient experience. Arch Surg 1978; 11:942-946.
4. Koss LG. The palpable breast nodule: A cost-effectiveness analysis of alternate diagnosis approaches. The role of the needle aspiration biopsy. Cancer 1993; 72:1499-1502.
5. Frantzen S, Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. Acta Radiol ther biol 1968; 7:241-262.
6. Zajdela A, Ghossein NA, Pilleron JP, Ennuyer A. The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: Experience at the Foundation Curie. Cancer 1975; 35:499-506.
7. Zalicek J, Caspersson T, Jakobsson, et al. Cytologic diagnosis of mammary tumors from aspiration biopsy smears. Comparison of cytologic and histologic findings in 2111 lesions and diagnostic use of cytophometry. Acta Cytol 1970; 14:370-376.
8. Feldman PS, Covel JL. Breast and lung, in fine needle aspiration cytology and its clinical application. Chicago, American Society of Clinical Pathologists Press, 1985:27-43.
9. Abati A, Abele J, Bacus S, et al. National cancer Institute Conference, Bethesda, MD, October, 1997. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. Am J Surg 1997; 174:371-385.
10. Lee KR, Foster Jr RS, Papillo JL, Fine needle aspiration of the breast - Importance of the aspirator. Acta Cytologica 1987; 31:281-284.
11. Innes DJ Jr, Feldman PS. Comparison of diagnostic results obtained by fine-needle aspiration cytology and Tru-Cut or open biopsies. Acta Cytol 1983; 27:350-354.
12. Foster, RS. Techniques for diagnosis of palpable breast masses. In: Diseases of the Breast, Harris, J, Lippman, ME, Morrow, M, Hellman, S (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996.
13. Antley, CM, Mooney, EE, Layfield, LJ. A comparison of accuracy rates between open biopsy, cutting-needle biopsy, and fine-needle aspiration biopsy of the breast; a 3-year experience. Breast Journal 1998; 4:3.
14. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists [see comments]. CMAJ 1998; 158 Suppl 3:S3.
15. Morrow M, Harris JR: Local management of invasive cancer: Breast. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. Edts. Diseases of the Breast 3rd Edition, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, pp. 719-745.
16. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2. 2005.
17. Stendahl, M, Ryden, L, Nordenskjold, B, et al. High progesterone receptor expression correlates to the effect of adjuvant tamoxifen in premenopausal breast cancer patients. Clin Cancer Res 2006; 12:4614.
18. Lacroix, M, Querton, G, Hennebert, P, et al. Estrogen receptor analysis in primary breast tumors by ligand-binding assay, immunocytochemical assay, and northern blot: a comparison. Breast Cancer Res Treat 2001; 67:263.
19. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56:106. 2.
20. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat Database: Mortality - All COD, Public-use with state, total US (1969 - 2003). www.seer.cancer.gov.
21. Weaver, DL, Rosenberg, RD, Barlow, WE, et al. Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. Cancer 2006; 106:732.
22. Humphrey, LL, Helfand, M, Chan, BK, Woolf, SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2002; 137:347.
23. Nystrom, L, Andersson, I, Bjurstam, N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002; 359:909.
24. Freedman, DA, Petitti, DB, Robins, JM. On the efficacy of screening for breast cancer. Int J Epidemiol 2004; 33:43.

25. Breast cancer screening. In: IARC Handbook of cancer prevention, Vol 7, Vainio, H, Bianchini, F (Eds), Lyon IARC Press, Lyon, France, 2002.
26. National Cancer Institute. Breast Cancer (PDQ(R)): Screening. Available at: cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/breast/healthprofessional (Accessed November 15, 2006).
27. Gotzsche, PC, Nielsen, M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD001877.
28. Elmore, JG, Reisch, LM, Barton, MB, et al. Efficacy of breast cancer screening in the community according to risk level. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1035.
29. Morrow, M, Strom, EA, Bassett, LW, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin 2002; 52:277.
30. Whelan, T, Olivotto, I, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). CMAJ 2003; 168:437.
31. Scarth, H, Cantin, J, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update). CMAJ 2002; 167:154.
32. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002. p. 223.
33. Brito, RA, Valero, V, Buzdar, AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 2001; 19:628.
34. Olivotto, IA, Chua, B, Allan, SJ, et al. Long-term survival of patients with supraclavicular metastases at diagnosis of breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21:851.
35. Huang, EH, Strom, EA, Valero, V, et al. Locoregional treatment outcomes for breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular metastases at diagnosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:490.
36. Tai, P, Yu, E, Shiels, R, et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. BMC Cancer 2005; 5:137.
37. Smart, CR, Byrne, C, Smith, RA, et al. Twenty-year follow-up of the breast cancers diagnosed during the Breast Cancer Detection Demonstration Project. CA Cancer J Clin 1997; 47:134.
38. Hortobagyi, GN, Sinigletary, SE, Strom, EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Diseases of the Breast, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M, Osborne, CK (Eds) 2nd Ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2000.
39. Ezzat, AA, Ibrahim, EM, Raja, MA, et al. Locally advanced breast cancer in Saudi Arabia: high frequency of stage III in a young population. Med Oncol 1999; 16:95.
40. Hance, KW, Anderson, WF, Devesa, SS, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst 2005; 97:966.
41. Rubens, RD, Bartelink, H, Engelsman, E, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Co-operative Group Trial (10792). Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25:667.
42. Gazet, JC, Ford, HT, Coombes, RC. Randomised trial of chemotherapy versus endocrine therapy in patients presenting with locally advanced breast cancer (a pilot study). Br J Cancer 1991; 63:279.
43. Bartelink, H, Rubens, RD, van der, Schueren E, Sylvester, R. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 1997; 15:207.
44. Smith, IC, Heys, SD, Hutcheon, AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. J Clin Oncol 2002; 20:1456.
45. Hutcheon, AW, Heys, SD, Sarkar, TK, et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial. Presented at the 26th annual San Antonio Breast Cancer Symposiom, San Antonio, TX, December 2003 (abstract 11).
46. Grohn, P, Heinonen, E, Klefstrom, P, Tarkkanen, J. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. Cancer 1984; 54:670.
47. Rivkin, SE, Green, S, Metch, B, et al. Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes: 10-year results of a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol 1989; 7:1229.
48. Klefstrom, P, Grohn, P, Heinonen, E, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. II. 5-year results and influence of levamisole. Cancer 1987; 60:936.
49. Spangenberg, JP, Nel, CJ, Anderson, JD, Doman, MJ. A prospective study of the treatment of stage III breast cancer. S Afr J Surg 1986; 24:57.
50. Olson, J, Neuberg, D, Pandya, KJ. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma. Result of a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. Cancer 1997; 79:1138.
51. Swain, SM, Sorace, RA, Bagley, CS, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. Cancer Res 1987; 47:3889.
52. Cocconi, G, di Blasio, B, Bisagni, G, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. Am J Clin Oncol 1990; 13:226.
53. Shenkier, T, Weir, L, Levine, M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer.
54. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004; 170:983.

55. Benson JR, Baum M. Changing philosophical perspectives in breast cancer, in Breast Cancer: New horizons in research and treatment, editori: JS Tobias, J Houghton, IC Henderson, Ed Arnold Londra, 2001:12-29.
56. Haywood J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Arch Surg 1987; 122:1244-1249.
57. Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. JCO 1999; 17:1689-1700.
58. Hellman S. Stopping metastases at their sources. NEJM 1997; 337:996-997.
59. Hortobagyi, G, Ames, FC, Buzdar, AU. Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer 1988; 62:2507.
60. Bonadonna, G, Valagussa, P, Brambilla, C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 1998; 16:93.
61. Merajver, SD, Weber, BL, Cody, R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15:2873.
62. Makris, A, Powles, TJ, Ashley, SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. Ann Oncol 1998; 9:1179.
63. Touboul, E, Buffat, L, Lefranc, JP, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34:1019.

Conduită

1. Haywood J, Caleffi M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Arch Surg 1987; 122:1244-1249.
2. Hellman S. Stopping metastases at their sources. NEJM 1997; 337:996-997.
3. Whelan, T, Olivotto, I, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: breast radiotherapy after breast-conserving surgery (summary of the 2003 update). CMAJ 2003; 168:437.
4. Scarth, H, Cantin, J, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: mastectomy or lumpectomy? The choice of operation for clinical stages I and II breast cancer (summary of the 2002 update). CMAJ 2002; 167:154.
5. Wazer, DE, DiPetrillo, T, Schmidt-Ullrich, R, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. J Clin Oncol 1992; 10:356.
6. Mills, JM, Schultz, DJ, Solin, LJ. Preservation of cosmesis with low complication risk after conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:637.
7. Beadle, GF, Silver, B, Botnick, L, et al. Cosmetic results following primary radiation therapy for early breast cancer. Cancer 1984; 54:2911.
8. Bellon, JR, Come SE, Gelman, RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation for patients with early stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial (abstract). ASTRO Proceedings, 2001: Int J Rad Oncol Biol Phys 2001: 51:2. (plenary abstract 4).
9. Cabioglu, N, Hunt, KK, Sahin, AA, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol 2007; 14:1458.
10. Ferreiro, JA, Gisvold, JJ, Bostwick, DG. Accuracy of frozen-section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1,490 consecutive cases. Am J Surg Pathol 1995; 19:1267.
11. Johnson, AT, Henry-Tillman, R, Klimberg, VS. Breast conserving surgery: optimizing local control in the breast with the assessment of margins. Breast Dis 2001; 12:35.
12. Fleck, R, McNeese, MD, Ellerbroek, NA, et al. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular diseases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:829.
13. Morris, MM, Powell, SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. J Clin Oncol 1997; 15:2728.
14. Ross, JG, Hussey, DH, Mayr, NA, Davis, CS. Acute and late reactions to radiation therapy in patients with collagen vascular diseases. Cancer 1993; 71:3744.
15. Chen, AM, Obedian, E, Haffty, BG. Breast-conserving therapy in the setting of collagen vascular disease. Cancer J 2001; 7:480.
16. Phan, C, Mindrum, M, Silverman, C, et al. Matched-control retrospective study of the acute and late complications in patients with collagen vascular diseases treated with radiation therapy. Cancer J 2003; 9:461.
17. Morrow, M, Keeney, K, Scholtens, D, et al. Selecting patients for breast-conserving therapy: the importance of lobular histology. Cancer 2006; 106:2563.
18. Peiro, G, Bornstein, BA, Connolly, JL, et al. The influence of infiltrating lobular carcinoma on the outcome of patients treated with breast-conserving surgery and radiation therapy. Breast Cancer Res Treat 2000; 59:49.
19. Kunos, C, Latson, L, Overmoyer, B, et al. Breast conservation surgery achieving > or = 2 mm tumor-free margins results in decreased local-regional recurrence rates. Breast J 2006; 12:28.
20. McIntosh, A, Freedman, G, Eisenberg, D, Anderson, P. Recurrence rates and analysis of close or positive margins in patients treated without re-excision before radiation for breast cancer. Am J Clin Oncol 2007; 30:146.
21. Gibson, GR, Lesnikoski, BA, Yoo, J, et al. A comparison of ink-directed and traditional whole-cavity reexcision for breast lumpectomy specimens with positive margins. Ann Surg Oncol 2001; 8:693.
22. Cabioglu, N, Hunt, KK, Sahin, AA, et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. Ann Surg Oncol 2007; 14:1458.

23. Ferreiro, JA, Gisvold, JJ, Bostwick, DG. Accuracy of frozen-section diagnosis of mammographically directed breast biopsies. Results of 1,490 consecutive cases. Am J Surg Pathol 1995; 19:1267.
24. Johnson, AT, Henry-Tillman, R, Klimberg, VS. Breast conserving surgery: optimizing local control in the breast with the assessment of margins. Breast Dis 2001; 12:35.
25. Bartelink, H, Horiot, JC, Poortmans, P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with Standard radiotherapy with or without additional radiation. N Engl J Med 2001; 345:1378.
26. Romestaing, P, Lehingue, Y, Carrie, C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 1997; 15:963.
27. Schmidt-Ullrich, RK, Wazer, DE, DiPetrillo, T, et al. Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10-year locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27:545.
28. Bellon, JR, Come SE, Gelman, RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation for patients with early stage breast cancer: Updated results of a prospective randomized trial (abstract). ASTRO Proceedings, 2001: Int J Rad Oncol Biol Phys 2001: 51:2. (plenary abstract 4).
29. Vinh-Hung, V, Cserni, G, Burzykowski, T, et al. Effect of the number of uninvolved nodes on survival in early breast cancer. Oncol Rep 2003; 10:363. 61. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 1991; 265:391.
30. Arriagada, R, Rutqvist, LE, Mattsson, A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. J Clin Oncol 1995; 13:2869.
31. Bartelink, H, Collette, L, Fourquet, A, et al. Impact of a boost dose of 16 GY on the local control and cosmesis in patients with early breast cancer: The EORTC "boost versus no boost" trial (abstract). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48(Suppl):111.
32. Hayward, J, Caleffi, M. The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Lucy Wortham James clinical research award. Arch Surg 1987; 122:1244.
33. Schmoor, C, Sauerbrei, W, Bastert, G, Schumacher, M. Role of isolated locoregional recurrence of breast cancer: results of four prospective studies. J Clin Oncol 2000; 18:1696.
34. Clarke, M, Collins, R, Darby, S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366:2087.
35. Fisher, B, Redmond, C, Fisher, ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 1985; 312:674.
36. Fisher, B, Jeong, JH, Anderson, S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med 2002; 347:567.
37. Katz, A, Strom, EA, Buchholz, TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: Implications for postoperative irradiation. J Clin Oncol 2000; 18:2817.
38. Strom, EA, Woodward, WA, Katz, A, et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:1508.
39. Lacour, J, Le, M, Caceres, E, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. Cancer 1983; 51:1941.
40. Smith, BD, Smith, GL, Haffty, BG. Postmastectomy radiation and mortality in women with T1-2 node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:1409.
41. Jagsi, R, Raad, RA, Goldberg, S, et al. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: Implications for postmastectomy radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:1035.
42. Taghian, AG, Jeong, JH, Mamounas, EP, et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. J Clin Oncol 2006; 24:3927.
43. Floyd, SR, Buchholz, TA, Haffty, BG, et al. Low local recurrence rate without postmastectomy radiation in node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm and larger. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66:358.
44. Boyages J, Delaney G, Taylor R: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. Cancer 1999; 85:616-628.
45. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project B-17. J Clin Oncol 1998; 16:441-452.
46. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS et al: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy group. Lancet 2000; 355:528-533.
47. Collins, LC, Tamimi, RM, Baer, HJ, et al. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. Cancer 2005; 103:1778.
48. Fisher, B, Costantino, J, Redmond, C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. N Engl J Med 1993; 328:1581.
49. Fisher, B, Land, S, Mamounas, E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. Semin Oncol 2001; 28:400.
50. Julien, JP, Bijker, N, Fentiman, IS. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomized phase III trial 10853. Lancet 2000; 355:528.
51. Tulusan, AH, Buehner, M, Lang, N. Bayreuth-Erlangen experience of "risk-adapted" therapy of ductal carcinoma in situ. In: Ductal Carcinoma In Situ of the Breast, Silverstein, MJ, (Ed), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2002. p.354.

52. Fisher, B, Dignam, J, Wolmark, N, et al. Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 1998; 16:441.
53. Vargas, C, Kestin, L, Go, N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:1514.
54. McCormick, B, Rosen, PP, Kinne, D, et al. Duct carcinoma in situ of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:289.
55. Ray, GR, Adelson, J, Hayhurst, E, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: results of treatment by conservative surgery and definitive irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28:105.
56. Solin, LJ, Fourquet, A, Vicini, FA, et al. Salvage treatment for local recurrence after breast-conserving surgery and radiation as initial treatment for mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 2001; 91:1090.
57. Solin, LJ, Fourquet, A, Vicini, FA, et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive breast irradiation: long-term outcome and prognostic significance of patient age and margin status. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50:991.
58. Cutuli, B, Cohen-Solal-le Nir, C, de Lafontan, B, et al. Breast-conserving therapy for ductal carcinoma in situ of the breast: the French Cancer Centers' experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:868.
59. Rodrigues, N, Carter, D, Dillon, D, et al. Correlation of clinical and pathologic features with outcome in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:1331.
60. Frykberg, ER. Lobular carcinoma in situ of the breast. Breast J 1999; 5:296.
61. Sasson, AR, Fowble, B, Hanlon, AL, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation. Cancer 2001; 91:1862.
62. Abner, AL, Connolly, JL, Recht, A, et al. The relation between the presence and extent of lobular carcinoma in situ and the risk of local recurrence for patients with infiltrating carcinoma of the breast treated with conservative surgery and radiation therapy. Cancer 2000; 88:1072.
63. Stolier, AJ, Barre, G, Bolton, JS, et al. Breast conservation therapy for invasive lobular carcinoma: the impact of lobular carcinoma in situ in the surgical specimen on local recurrence and axillary node status. Am Surg 2004; 70:818.
64. Li, CI, Anderson, BO, Daling, JR, Moe, RE. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. Breast Cancer Res Treat 2002; 75:259.
65. Walt, AJ, Simon, M, Swanson, GM. The continuing dilemma of lobular carcinoma in situ. Arch Surg 1992; 127:904.
66. Bur, ME, Zimarowski, MJ, Schnitt, JS, et al. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma in situ of the breast. Cancer 1992; 69:1174.
67. Trentham-Dietz, A, Newcomb, PA, Storer, BE, Remington, PL. Risk factors for carcinoma in situ of the breast. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9:697.
68. Frykberg, ER, Bland, KI. Management of in situ and minimally invasive breast carcinoma. World J Surg 1994; 18:45.
69. Fisher, ER, Land, SR, Fisher, B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. Cancer 2004; 100:238.
70. Fisher, B, Costantino, JP, Wickerham, DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1652.
71. Chuba, PJ, Hamre, MR, Yap, J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. J Clin Oncol 2005; 23:5534.
72. Salvadori, B, Bartoli, C, Zurrida, S, et al. Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast. Eur J Cancer 1991; 27:35.
73. Li, CI, Malone, KE, Saltzman, BS, Daling, JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988 - 2001. Cancer 2006; 106:2104.
74. Berry, DA, Cronin, KA, Plevritis, SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1784.
75. Berry, DA, Cirrincione, C, Henderson, IC, et al. Estrogen receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006; 295:1658.
76. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365:1687.
77. Basser, R, O'Neill, A, Martinelli, G, et al. Randomized trial comparing up-front, multi-cycle dose-intensive chemotherapy versus standard dose CT in women with high-risk stage 2 or 3 breast cancer: first results from IBSCG trial 15-95 (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:6a.
78. Colleoni, M, Gelber, S, Goldhirsch, A, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. J Clin Oncol 2006; 24:1332.
79. Cole, BF, Gelber, RD, Gelber, S, et al. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised clinical trials with quality-adjusted survival analysis. Lancet 2001; 358:277.
80. Misset, JL, di Palma, M, Delgado, M, et al. Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. J Clin Oncol 1996; 14:1136.
81. Hutchins, LF, Green, SJ, Ravdin, PM, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. J Clin Oncol 2005; 23:8313.

82. Fisher, B, Anderson, S, Tan-Chiu, E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001; 19:931.
83. Piccart, MJ, Di Leo, A, Beauduin, M, et al. Phase iii trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19:3103.
84. Bast, RC Jr, Ravdin, P, Hayes, DF, et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19:1865.
85. Tancini, G, Bonadonna, G, Valagussa, P, et al. Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-year results of 12 versus 6 cycles. J Clin Oncol 1983; 1:2.
86. Duration and reintroduction of adjuvant chemotherapy for node-positive premenopausal breast cancer patients. International Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1996; 14:1885.
87. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 365:1687.
88. Fisher, B, Bryant, J, Dignam, JJ, et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol 2002; 20:4141.
89. Fisher, B, Costantino, JP, Wickerham, DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1652.
90. Li, CI, Malone, KE, Weiss, NS, Daling, JR. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1008.
91. Stewart, HJ, Prescott, RJ, Forrest, AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. J Natl Cancer Inst 2001; 93:456.
92. Delozier, T, Spielmann, M, Mace-Lesec'h, J, et al. Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomized study comparing short-term treatment with long-term treatment. Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer Breast Group. J Clin Oncol 2000; 18:3507.
93. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996; 88:1543.
94. Belfiglio, M, Valentini, M, Pellegrini, F, et al. Twelve-year mortality results of a randomized trial of 2 versus 5 years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early-stage breast carcinoma patients (SITAM 01). Cancer 2005; 104:2334.
95. Fisher, B, Dignam, J, Bryant, J, Wolmark, N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93:684.
96. Stewart, HJ, Forrest, AP, Everington, D, et al. Randomised comparison of 5 years of adjuvant tamoxifen with continuous therapy for operable breast cancer. The Scottish Cancer Trials Breast Group. Br J Cancer 1996; 74:297.
97. Tormey, DC, Gray, R, Falkson, HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-positive breast cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. J Natl Cancer Inst 1996; 88:1828.
98. Partridge, AH, Wang, PS, Winer, EP, Avorn, J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21:602.
99. Barron, TI, Connolly, R, Bennett, K, et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. Cancer 2007; 109:832.
100. Smith, IE, Dowsett, M. Aromatase inhibitors in breast cancer. N Engl J Med 2003; 348:2431.
101. Miller, WR. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2004; 18:1.
102. Boccardo, F, Rubagotti, A, Perrotta, A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. Ann Oncol 1994; 5:337.
103. Ingle, JN, Krook, JE, Green, SJ, et al. Randomized trial of bilateral oophorectomy versus tamoxifen in premenopausal women with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1986; 4:178.
104. Crump, M, Sawka, CA, DeBoer, G, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1997; 44:201.
105. Buchanan, RB, Blamey, RW, Durrant, KR, et al. A randomized comparison of tamoxifen with surgical oophorectomy in premenopausal patients with advanced breast cancer. J Clin Oncol 1986; 4:1326.
106. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. Cancer 2005; 104:1742.
107. Chia, SK, Speers, CH, D'yachkova, Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. Cancer 2007; 110:973.
108. Ahmann, DL, Schaid, DJ, Bisel, HF, et al. The effect on survival of initial chemotherapy in advanced breast cancer: polychemotherapy versus single drug. J Clin Oncol 1987; 5:1928.
109. Bruzzi, P, Del Mastro, L, Sormani, MP, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. J Clin Oncol 2005; 23:5117.
110. Coates, A, Gebski, V, Bishop, JF, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. N Engl J Med 1987; 317:1490.
111. Giordano, SH, Buzdar, AU, Smith, TL, et al. Is breast cancer survival improving? Cancer 2004; 100:44.
112. Anderson, JR, Cain, KC, Gelber, RD. Analysis of survival by tumor response. J Clin Oncol 1983; 1:710.
113. Ahmann, DL, Schaid, DJ, Bisel, HF, et al. The effect on survival of initial chemotherapy in advanced breast cancer: polychemotherapy versus single drug. J Clin Oncol 1987; 5:1928.

114. Buzdar, A, Jonat, W, Howell, A, et al. Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of overview analysis of two phase III trials. Arimidex Study Group. J Clin Oncol 1996; 14:2000.
115. Hortobagyi, G, Ames, FC, Buzdar, AU. Management of stage III breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. Cancer 1988; 62:2507.
116. Touboul, E, Buffat, L, Lefranc, JP, et al. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34:1019.
117. Bonadonna, G, Valagussa, P, Brambilla, C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 1998; 16:93.
118. Merajver, SD, Weber, BL, Cody, R, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy. J Clin Oncol 1997; 15:2873.
119. Makris, A, Powles, TJ, Ashley, SE, et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. Ann Oncol 1998; 9:1179.
120. Hobar, PC, Jones, RC, Schouten, J, et al. Multimodality treatment of locally advanced breast carcinoma. Arch Surg 1988; 123:951.
121. Perloff, M, Lesnick, GJ, Korzun, A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol 1988; 6:261.
122. Baldini, E, Gardin, G, Giannessi, P, et al. A randomized trial of chemotherapy with or without estrogenic recruitment in locally advanced breast cancer. North-West Oncology Group (GONO) Study, Italy. Tumori 1997; 83:829.
123. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. CMAJ 2004; 170:983.
124. Chia, SK, Speers, C, Kang, A, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormonal agents on the survival of women with metastatic breast cancer in a population based cohort (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:6a.
125. Giordano, SH, Buzdar, AU, Smith, TL, et al. Is breast cancer survival improving? Cancer 2004; 100:44.
126. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. Cancer 2005; 104:1742.
127. Mouridsen, H, Chaudri-Ross, HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. Oncologist 2004; 9:497.
128. Carmichael, AR, Anderson, ED, Chetty, U, Dixon, JM. Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer? Eur J Surg Oncol 2003; 29:17.
129. Khan, SA, Stewart, AK, Morrow, M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery 2002; 132:620.
130. Rapiti, E, Verkooijen, HM, Vlastos, G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. J Clin Oncol 2006; 24:2743.
131. Babiera, GV, Rao, R, Feng, L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol 2006; 13:776.
132. Mauri, D, Pavlidis, N, Polyzos, NP, Ioannidis, JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1285.
133. Thurlimann, B, Robertson, JF, Nabholtz, JM, et al. Efficacy of tamoxifen following anastrozole ('Arimidex') compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women. Eur J Cancer 2003; 39:2310.
134. Lonning, PE, Taylor, PD, Anker, G, et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat 2001; 67:111.
135. Veronesi, U, Pizzocaro, G, Rossi, A. Oophorectomy for advanced carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1975; 141:569.
136. Saphner, T, Troxel, AB, Tormey, DC, et al. Phase II study of goserelin for patients with postmenopausal metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11:1529.
137. Klijn, JG, Blamey, RW, Boccardo, F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol 2001; 19:343.
138. Muss, HB, Case, LD, Atkins, JN, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. J Clin Oncol 1994; 12:1630.
139. Clark, GM, Osborne, CK, McGuire, WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. J Clin Oncol 1984; 2:1102.
140. Bonneterre, J, Thurlimann, B, Robertson, JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. J Clin Oncol 2000; 138:3748.
141. Nabholtz, JM, Buzdar, A, Pollak, M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18:3758.
142. Milla-Santos, A, Milla, L, Portella, J, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized, phase III study. Am J Clin Oncol 2003; 26:317.
143. Castelazo Rico, G, Molotla Xolalpa, D, Basavilvazo Rodriguez, MA, et al. [Survival of breast cancer patients treated with inhibitors of the aromatase vs tamoxifen]. Ginecol Obstet Mex 2004; 72:493.

144. Mouridsen, H, Gershanovich, M, Sun, Y, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2003; 21:2101.
145. Paridaens, R, Therasse, P, Dirix, L, et al. First line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients a randomized phase III trial of the EORTC Breast Group (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:6a.
146. Mavroudis, D, Malamos, N, Alexopoulos, A, et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol 1999; 10:211.
147. Kornek, GV, Haider, K, Kwasny, W, et al. Treatment of advanced breast cancer with docetaxel and gemcitabine with and without human granulocyte colony-stimulating factor. Clin Cancer Res 2002; 8:1051.
148. Tralongo, P, Repetto, L, Di Mari, A, et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients. Oncology 2004; 67:112.
149. Baselga, J, Tripathy, D, Mendelsohn, J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14:737.
150. Cobleigh, MA, Vogel, CL, Tripathy, D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J CLin Oncol 1999; 17:2639.
151. Pegram, MD, Lipton, A, Hayes, DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. J Clin Oncol 1998; 16:2659.
152. Oken, MM, et al. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.
153. Mazze RI, Kallen B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases. Am J Obset Gynecol 1989; 161:1178.
154. Hall EJ. Effects of radiation on the developing embryo. In: Hall EJ, ed. Radiobiology for the radiologist. NewYork, Harper & Row, 1973:231.
155. Doll DC, Ringenberg S, Yarbro JW. Antineoplastic agents and pregnancy. Semin Oncol 1989;16:337.
156. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, et al. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. Arch Intern Med 1992;152:573.
157. Glantz JC. reproductive toxicology of alkylating agents. Obstet Gynecol Surv 1994; 49:709.
158. Turchi JJ, Villasis C. Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. Cancer 1988; 61:435.
159. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a Standard protocol. J Clin Oncol. 1999; 17:855.
160. Barron, WM. The pregnant surgical patient: medical evaluation and management. Ann Intern Med 1984; 101:683.
161. Saunders, CM, Baum, M. Breast cancer and pregnancy: a review. J R Soc Med 1993; 86:162.
162. Berry, DL, Theriault, RL, Holmes, FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999; 17:855.
163. Kuerer, HM, Gwyn, K, Ames, FC, Theriault, RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Surgery 2002; 131:108.
164. Kuerer, HM, Cunningham, JD, Bleiweiss, IJ, et al. Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy. Breast J 1998; 4:171.
165. Annane, K, Bellocq, JP, Brettes, JP, Mathelin, C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. Fetal Diagn Ther 2005; 20:442.
166. Kal, HB, Struikmans, H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. Lancet Oncol 2005; 6:328.
167. Greskovich, JF Jr, Macklis, RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. Semin Oncol 2000; 27:633.
168. Petrek, JA. Breast cancer during pregnancy. Cancer 1994; 74:518.
169. Antypas, C, Sandilos, P, Kouvaris, J, et al. Fetal dose evaluation during breast cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:995.
170. Gemignani, ML, Petrek, JA, Borgen, PI. Breast cancer and pregnancy. Surg Clin North Am 1999; 79:1157.
171. Miller, RW, Mulvihill, JJ. Small head size after atomic irradiation. Teratology 1976; 14:355.
172. Otake, M, Schull, WJ, Yoshimaru, H. A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Brain damage among the prenatally exposed. J Radiat Res (Tokyo) 1991; 32 Suppl:249.
173. Ngu, SL, Duval, P, Collins, C. Foetal radiation dose in radiotherapy for breast cancer. Australas Radiol 1992; 36:321.
174. Mayr, NA, Wen, BC, Saw, CB. Radiation therapy during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25:301.
175. Fenig, E, Mishaeli, M, Kalish, Y, Lishner, M. Pregnancy and radiation. Cancer Treat Rev 2001; 27:1.
176. Ives, A, Saunders, C, Bulsara, M, Semmens, J. Pregnancy after breast cancer: population based study. BMJ 2007; 334:194.
177. Mueller, BA, Simon, MS, Deapen, D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. Cancer 2003; 98:1131.
178. Kroman, N, Jensen, MB, Melbye, M, et al. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? Lancet 1997; 350:319.
179. Gupta, RK, Naran, S, Lallu, S, Fauck, R. Diagnostic value of needle aspiration cytology in the assessment of palpable axillary lymph nodes. A study of 336 cases. Acta Cytol 2003; 47:550.

180. Foroudi, F, Tiver, KW. Occult breast carcinoma presenting as axillary metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:143.
181. Haupt, HM, Rosen, PP, Kinne, DW. Breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. An analysis of specific histopathologic features. Am J Surg Pathol 1985; 9:165.
182. Kemeny, MM, Rivera, DE, Terz, JJ, Benfield, JR. Occult primary adenocarcinoma with axillary metastases. Am J Surg 1986; 152:43.
183. Vilcoq, JR, Calle, R, Ferme, F, Veith, F. Conservative treatment of axillary adenopathy due to probable subclinical breast cancer. Arch Surg 1982; 117:1136.
184. Walsh, R, Kornguth, PJ, Soo, MS, et al. Axillary lymph nodes: mammographic, pathologic, and clinical correlation. AJR Am J Roentgenol 1997; 168:33.
185. de Andrade, JM, Marana, HR, Sarmento Filho, JM, et al. Differential diagnosis of axillary masses. Tumori 1996; 82:596.
186. Blanchard, DK, Farley, DR. Retrospective study of women presenting with axillary metastases from occult breast carcinoma. World J Surg 2004; 28:535.
187. Namba, N, Hiraki, A, Tabata, M, et al. Axillary metastasis as the first manifestation of occult breast cancer in a man: a case report. Anticancer Res 2002; 22:3611.
188. Leibman, AJ, Kossoff, MB. Mammography in women with axillary lymphadenopathy and normal breasts on physical examination: value in detecting occult breast carcinoma. AJR Am J Roentgenol 1992; 159:493.
189. Kolb, TM, Lichy, J, Newhouse, JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US-diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology 1998; 207:191.
190. Stevens, KJ, Smith, SL, Denley, H, et al. Is mammography of value in women with disseminated cancer of unknown origin? Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999; 11:90.
191. Olson, JA Jr, Morris, EA, Van Zee, KJ, et al. Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol 2000; 7:411.
192. Chen, C, Orel, SG, Harris, E, et al. Outcome after treatment of patients with mammographically occult, magnetic resonance imaging-detected breast cancer presenting with axillary lymphadenopathy. Clin Breast Cancer 2004; 5:72.
193. Obdeijn, IM, Brouwers-Kuyper, EM, Tilanus-Linthorst, MM, et al. MR imaging-guided sonography followed by fine-needle aspiration cytology in occult carcinoma of the breast. AJR Am J Roentgenol 2000; 174:1079.
194. Buchanan, CL, Morris, EA, Dorn, PL, et al. Utility of breast magnetic resonance imaging in patients with occult primary breast cancer. Ann Surg Oncol 2005; 12:1045.
195. Vlastos, G, Jean, ME, Mirza, AN, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. Ann Surg Oncol 2001; 8:425.
196. Medina-Franco, H, Urist, MM. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases. Rev Invest Clin 2002; 54:204.
197. Campana, F, Fourquet, A, Ashby, MA, et al. Presentation of axillary lymphadenopathy without detectable breast primary (T0 N1b breast cancer): experience at Institut Curie. Radiother Oncol 1989; 15:321.
198. Van Ooijen, B, Bontenbal, M, Henzen-Logmans, SC, Koper, PC. Axillary nodal metastases from an occult primary consistent with breast carcinoma. Br J Surg 1993; 80:1299.
199. Mai, KT, Yazdi, HM, Perkins, DG. Mammary Paget's disease: evidence of diverse origin of the disease with a subgroup of Paget's disease developing from the superficial portion of lactiferous duct and a discontinuous pattern of tumor spread. Pathol Int 1999; 49:956.
200. Ashikari R, Park K, Huvos AG, şi altii. Paget's disease of the breast. Cancer 1970;26:680.
201. Burke ET, Braeuning MP, McLelland R, Pisano ED, CooperLL. Paget disease of the breast: a pictorial essay. Radiographics 1998; 18(6):1459-64.
202. Schelhoud VR, Coene ED, Delaey B, Thys S, Page DL, DePotter CR. Pathogenesis of Paget's disease epidermal herengulin-alpha, motility factor, and the HER-receptor family. J Natl Cancer Just 2000; 92(8):622-8.
203. Carolyn M. Kaelin. - Paget's Disease. Disease o fthe Breast 2nd ed. edited by Jay R. Harris, Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 2000, chapter 42 - pag. 677.
204. Bulens P, Vanuytsel L, Rijnders A. Breast conserving treatment of Paget's disease. Radiother Oncol 1990; 17:305.
205. Solin, LJ, Kurtz, J, Fourquet, A, et al. Fifteen year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol 1996; 14:754.
206. Cabioglu, N, Krishnamurthy, S, Kuerer, HM, et al. Feasibility of breast-conserving surgery for patients with breast carcinoma associated with nipple discharge. Cancer 2004; 101:508.
207. Fourquet, A, Campana, F, Vielh, P, et al. Paget's disease of the nipple without detectable breast tumor: conservative management with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987; 13:1463.
208. Bulens, P, Vanuytsel, L, Rijnders, A, van der, Schueren E. Breast conserving treatment of Paget's disease. Radiother Oncol 1990; 17:305.
209. Stockdale, AD, Brierley, JD, White, WF, et al. Radiotherapy for Paget's disease of the nipple: a conservative alternative. Lancet 1989; 2:664.
210. Rissanen, PM, Holsti, P. Paget's disease of the breast: the influence of the presence or absence of an underlying palpable tumor on the prognosis and on the choice of treatment. Oncology 1969; 23:209.
211. Bijker, N, Rutgers, EJ, Duchateau, L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. Cancer 2001: 91:472.
212. Perez, CA, Taylor, ME. Breast: stage Tis, T1, and T2 tumors. In: Principles and Practice of Radiation Oncology, 3rd ed, Perez, CA, Brady, LW (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1998. p. 1305.

Urmărire şi monitorizare

1. Saslow, D, Boetes, C, Burke, W, et al. American cancer society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007; 57:75.
2. Khatcheressian, JL, Wolff, AC, Smith, TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol 2006; 24:5091.
3. Rojas, MP, Telaro, E, Russo, A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2000; :CD001768.
4. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994; 271:1587.
5. Pandya, KJ, McFadden, ET, Kalish, LA, et al. A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. Cancer 1985; 55:202.
6. Pedrazzini, A, Gelber, R, Isley, M, et al. First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 1986; 4:389.
7. Kauczor, HU, Voges, EM, Wieland-Schneider, C, et al. Value of routine abdominal and lymph node sonography in the follow-up of breast cancer patients. Eur J Radiol 1994; 18:104.
8. Drotman, MB, Machnicki, SC, Schwartz, LH, et al. Breast cancer: assessing the use of routine pelvic CT in patient evaluation. AJR Am J Roentgenol 2001; 176:1433.
9. Molina, R, Zanon, G, Filella, X, et al. Use of serial carcinoembryonic antigen and CA 15.3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 1995; 36:41.
10. Jager, W, Kramer, S, Palapelas, V, Norbert, L. Breast cancer and clinical utility of CA 15-3 and CEA. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1995; 221:87.
11. Kokko, R, Holli, K, Hakama, M. Ca 15-3 in the follow-up of localised breast cancer: a prospective study. Eur J Cancer 2002; 38:1189.
12. Hurria, A, Leung, D, Trainor, K, et al. Screening chest imaging studies are not effective in the follow-up of breast cancer patients. J Oncol Manag 2003; 12:13.
13. Chaudary, MA, Maisey, MN, Shaw, PJ, et al. Sequential bone scans and chest radiographs in the postoperative management of early breast cancer. Br J Surg 1983; 70:517.
14. Kokko, R, Hakama, M, Holli, K. Role of chest X-ray in diagnosis of the first breast cancer relapse: a randomized trial. Breast Cancer Res Treat 2003; 81:33.
15. Isaacs, RJ, Ford, JM, Allan, SG, et al. Role of computed tomography in the staging of primary breast cancer. Br J Surg 1993; 80:1137.

Anexe

Anexa 2

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002. Pp. 223-240.
2. Singletary, SE, Allred, C, Ashley, P, et al. Revision of the american joint committee on cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20:3628.
3. Woodward, WA, Strom, EA, Tucker, SL, et al. Changes in the 2003 american joint committee on cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. J Clin Oncol 2003; 21:3244.

Anexa 3

Tabele I - XI

1. Ghilezan A.C. Rancea, C. Vitoc, G. Peltecu, R. Anghel, M. Dediu, L. Minea: Cancerul mamar: ghid de diagnostic şi tratament. Radioterapie şi Oncologie Medicală. 2006, 1:16-26.

Tabel XII

1. Oken, MM, et al. Am J Clin Oncol 1982; 5:649.

Tabel XIII

1. Li, CI, Uribe, DJ, Daling, JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. Br J Cancer 2005; 93:1046.

Anexa 4

1. www.emedicine.com

ANEXE

15.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
15.2 Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân
15.3 Tabele

Tabel I: Factori de risc histopatologici şi clinici pentru recidiva locală sau evoluţie la distanţă

Tabel II: Grupe de risc pentru recidivă la distanţă în cancerul mamar N+
Tabel III: Grupe de risc pentru recidivă la distanţă în cancerul mamar N_0
Tabel IV: Indicaţiile chimioterapiei pentru cazurile N_0
Tabel V: Tratamentul hormonal
Tabel VI: Indicaţii terapeutice în premenopauză, receptori negativi
Tabel VII: Indicaţii terapeutice în premenopauză, receptori pozitivi
Tabel VIII: Indicaţii terapeutice în postmenopauză, receptori negativi
Tabel IX: Indicaţii terapeutice în postmenopauză, receptori pozitivi
Tabel X: Scheme de chimioterapie adjuvantă
Tabel XI: Scheme de tratament cu bisfofonaţi
Tabel XII: Statusul de performanţă conform ECOG
Tabel XIII: Gradingul tumoral

15.4 Medicamente utilizate în tratamentul cancerului mamar şi menţionate în ghid

15.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

15.2 Sistemul de stadializare TNM al cancerului de sân

TUMORA PRIMARĂ (T)	
T_x	Tumora primară nu poate fi evaluată
T_o	Fără evidenţa tumorii primare

T_is		Carcinom in situ
	T_is (CDIS)	Carcinom ductal in situ
	T_is (CLIS)	Carcinom lobular in situ
	T_is (Paget)	Boala Paget a mamelonului fără tumoră
		Notă: Boala Paget asociată cu tumoră este clasificată în funcţie de dimensiunea tumorii
T1		Tumoră </= 2 cm în cea mai mare dimensiune
	T1mic	Microinvazie > 0,1 cm în cea mai mare dimensiune
	T1a	Tumoră > 0,1 cm, dar nu > 0,5 cm în cea mai mare dimensiune
	T1b	Tumoră > 0,5 cm, dar nu > 1 cm în cea mai mare dimensiune
	T1c	Tumoră > 1 cm, dar nu > 2 cm în cea mai mare dimensiune
T2		Tumoră > 2 cm, dar nu > 5 cm în cea mai mare dimensiune
T3		Tumoră > 5 cm în cea mai mare dimensiune
T4		Tumoră de orice dimensiune cu extensie directă la: (a) peretele toracic sau (b) piele, respectînd însă numai descrierea care urmează
	T4a	Extensia la torace nu include muşchiul pectoral
	T4b	Edem (inclusiv pielea "de portocală") sau ulceraţia pielii sau noduli de permeaţie limitaţi la nivelul aceluiaşi sân
	T4c	Ca în T4a şi T4b
		Carcinom inflamator
GANGLIONII LIMFATICI REGIONAL 1 (N)		
Nx		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi (ex. Extirpaţi anterior)
N0		Fără metastaze în ganglionii limfatici regionali
N1		Metastaze în ganglioni limfatici axilari ipsilaterali mobili
N2		Metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali fixaţi sau bloc adenopatic, sau în ganglionii mamari interni ipsilaterali evidenţi clinic*1) în absenţa unor metastaze evidente clinic în ganglionii limfatici axilari
	N2a	Metastaze în ganglionii limfatici axilari ipsilaterali fixaţi la alte structuri sau bloc adenopatic
	N2b	Metastaze numai în ganglionii mamari interni ipsilaterali evidenţi clinic*1) şi în absenţa unor metastaze evidente clinic în ganglionii limfatici axilari
N3		Metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari ipsilaterali, sau în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenţi clinic*1) şi în prezenţa metastazelor în ganglionii limfatici axilari evidenţi clinic; sau metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali cu sau fără afectarea ganglionilor limfatici axilari sau mamari interni
	N3a	Metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari ipsilaterali şi în ganglionii limfatici axilari
	N3b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali şi în ganglionii limfatici axilari
	N3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
GANGLIONII LIMFATICI REGIONAL 1 (pN)*2)		
pN		Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluaţi (ex. extirpaţi anterior sau neexcizaţi pentru studiul anatomopatologic)
pN_0		Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, fără examinări adiţionale pentru celule tumorale izolate*3)
	pN_o(i-)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, IHC negativă

	pN_o(i+)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, IHC pozitivă, fără grupări IHC > 0,2 mm
	pN_o(mol-)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, cercetări moleculare negative (RT-PCR)
	pN_o(mol+)	Fără metastaze ganglionare limfatice regionale demonstrate histologic, cercetări moleculare pozitive (RT-PCR)
	pN1mic	Micrometastaze (> 0,2 mm, nici una > 2,0 mm)
pN1		Metastaze în 1 - 3 ganglioni limfatici axilari şi/sau în ganglioni mamari interni cu boală microscopică evidenţiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidenţe clinic*4)
	pN1a	Metastaze în 1 - 3 ganglioni limfatici axilari
	pN1b	Metastaze în ganglionii mamari interni cu boală microscopică evidenţiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic*4)
	pN1c	Metastaze în 1 - 3 ganglioni limfatici axilari şi în ganglionii limfatici mamari interni cu boală microscopică evidenţiată prin biopsia ganglionului sentinelă, dar nu evidente clinic*5)
PN2		Metastaze în 4 - 9 ganglioni limfatici axilari, sau în ganglioni limfatici mamari interni evidenţi clinic* în absenţa metastazelor în ganglionii limfatici axilari
	pN2a	Metastaze în 4 - 9 ganglioni limfatici axilari (cel puţin un depozit tumoral > 2,0 mm)
	pN2b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni evidenţi clinic*1) în absenţa metastazelor în ganglionii limfatici axilari
PN3		Metastaze în 10 sau mai mulţi ganglioni limfatici axilari, sau în ganglioni limfatici subclaviculari, sau în ganglioni limfatici mamari interni ipsilaterali evidenţi clinic*1) în prezenţa unuia sau a mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari cu metastaze microscopice în ganglionii mamari interni clinic negativi; sau în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
	pN3a	Metastaze în 10 sau mai mulţi ganglioni limfatici axilari (cel puţin un depozit tumoral > 2,0 mm), sau metastaze în ganglionii limfatici subclaviculari
	pN3b	Metastaze în ganglionii limfatici mamari interni ipsilaterali evidenţi clinic*1) în prezenţa unuia sau a mai multor ganglioni limfatici axilari pozitivi; sau în mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari şi mamari interni cu boală microscopică evidenţiată prin biopsia ganglionului sentinelă dar fără evidenţă clinică*4)
	pN3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali

METASTAZE LA DISTANŢĂ (M)	
Mx	Metastazele la distanţă nu pot fi evaluate
M0	Fără metastaze la distanţă
M1	Metastaze la distanţă

Notă: Folosită cu permisiunea American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, IL. Sursa originală a acestui material este AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) publicat de Springer-Verlag New York, wwwspringer-ny.com

Abrevieri: IHC, imunohistochimie; RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction

*1) "Evidenţi clinic": detectaţi prin investigaţii imagistice (excluzând limfoscintigrafia) sau examenul clinic.

*2) Clasificarea se bazează pe limfadenectomia axilară cu sau fără biopsia ganglionului sentinelă. Clasificarea bazată numai pe biopsia ganglionului sentinelă fără limfadenectomie axilară de completare se notează (sn) semnificând "ganglion sentinelă" (ex. pN_o(i+)(sn).

*3) Celulele tumorale izolate sunt definite drept celule tumorale solitare sau celule mici grupate nu mai mari de 0.2 mm, de obicei detectate prin IHC sau metode moleculare dar care ar putea fi verificate prin coloraţie HE. În mod obişnuit celulele tumorale izolate nu fac dovada unei activităţi metastatice (ex. proliferare sau reacţie stromală).

*4) "Fără evidenţă clinică": nedetectate prin studii imagistice (excluzând

| limfoscintigrafia) sau examen clinic. |
| *5) Dacă sunt asociaţi cu mai mult de 3 ganglioni limfatici axilari pozitivi, ganglionii mamari interni sunt clasificaţi pN3b, pentru a reflecta o răspândire tumorală crescută. |

NOTĂ CIN:
Marcarea notelor a fost modificată astfel încât să corespundă explicaţiilor.

15.3 Tabele

Tabel I: Factori de risc histopatologici şi clinici pentru recidiva locală sau evoluţie la distanţă

Factori histologici de risc pentru recidiva locală	Factori histologici de risc pentru recidiva la distanţă
- tumoră > 5 cm diametru	- tumoră > 2 cm
- tumori multicentrice	- invazie vasculară
- invazie în ţesutul mamar peritumoral	- G 2/3 de malignitate
- invazie microscopică cutanată/mamelonară	- N+
- margini de rezecţie pozitive	- receptori hormonali negativi
- componentă intraductală extensivă	
- G 2/3 de malignitate	
- 4N+	

Factori clinici de risc pentru recidiva locală sau evoluţie la distanţă
- vârsta < 35 ani
- incertitudini asupra corectitudinii bilanţului iniţial a examenului histopatologic sau calităţii intervenţiei

Tabel II: Grupe de risc pentru recidivă la distanţă în cancerul mamar N+

Risc	Nr. ganglioni invadaţi	Tip chimioterapie
- Scăzut	1 - 3	CMF
- Intermediar	4 - 9	Antracicline (combinaţii diverse: AC/EC, FAC/FEC)
- Ridicat	> 10	Antracicline => CMF Modalităţi noi de administrare: Dose density

Tabel III: Grupe de risc pentru recidivă la distanţă în cancerul mamar N0

Factor de risc	Risc scăzut	Risc intermediar	Risc crescut
- Dimensiunea tumorii (cm)	< 1	1 - 2	> 2
- Receptori hormonali	pozitivi	pozitivi	negativi
- Grad histologic	1	1 - 2	2 - 3
- Vârsta (ani)	> 50	35 - 50	< 35

Tabel IV: Indicaţiile chimioterapiei pentru cazurile N0

N_0, RE+	N_0, RE-
PCT adjuvantă nu este recomandată:	PCT adjuvantă nu este recomandată:
- T < 0.5 cm, boală microinvazivă - T 0.6 - 1 cm, G1, fără alţi factori histologici negativi - T < 1 cm, tubular, coloid	- T < 0.5 cm, boală microinvazivă - T < 1 cm, tubular, coloid

PCT adjuvantă se ia în considerare:	PCT adjuvantă se ia în considerare:
- T 0.6 - 1 cm, G2 - 3, factori histologici negativi (invazie angiolimfatică, HER2/neu +++) - T 1 - 2.9 cm, tubular, coloid	- T 0.6 - 1 cm - T 1 - 2.9 cm, tubular, coloid

Tabel V: Scheme de chimioterapie adjuvantă

Scheme de chimioterapie adjuvantă				
Schemă/Compus	mg/mp	Administrare	Ziua	Interval (zile)
1. CMF(a): intensitate ridicată				
- Ciclofosfamidum - CTX	600	i.v.	1+8	28
- Metothrexatum - MTX	40	i.v.	1+8	28
- 5-Fluorouracilum - 5FU	600	i.v.	1+8	28
2. CMF(b): intensitate redusă				
- CTX	600	i.v.	1	21
- MTX	40	i.v.	1	21
- 5FU	600	i.v.	1	21
3. Antracicline: FEC				
- 5FU	600	i.v.	1	21
- Epidoxorubicinum-E	75 - 100	i.v.	1	21
- CTX	600	i.v.	1	21
4. EC				
- E	60 - 100	i.v.	1	21
- CTX	600	i.v.	1	
5. Intensificare: E(A) => CMF				
- E(A)	60 - 100 (75)	i.v.	1	21
- CMF (1 sau 2)		i.v.		4 cicluri sau 3 cicluri

Tabel VI: Tratamentul hormonal

Compus	mg	Ziua	Interval/durată
Premenopauză:			
- Analog LH RH	3,6	1	28 zile/2 ani
- Tamoxifenum	20	zilnic	5 ani
Postmenopauză:			
- Inhibitori de aromatază	*	*	*
- Tamoxifenum	20	zilnic	5 ani

Hormonoterapia - postmenopauză

Compus	Doza
Inhibitori de aromatază	
- Anastrozolum	1 mg p.o. zilnic
- Letrozolum	2.5 mg p.o. zilnic
- Exemestanum	25 mg p.o. zilnic
Antiestrogeni "puri"	
- Fulvestrant	250 mg i.m. lunar
MSRE (Modificatori selectivi ai receptorilor estrogenici)	

- Tamoxifenum	20 mg p.o. zilnic
- Toremifenum	60 mg p.o. zilnic
Progestative	
- Megestrolum acetat	40 mg p.o. zilnic
Androgeni	
- Fluoxymesteronum	10 - 40 mg p.o. zilnic
Diethylstilbestrol	15 mg zilnic

Hormonoterapia - premenopauză

Compus	Doza
Analogi LH RH	
- Goserelinum	3.6 mg s.c. la 28 zile, 10.8 mg s.c. la 12 săptămâni.
- Leuprorelinum	3.75 mg s.c. la 28 zile, 11.25 mg s.c. la 3 luni
MSRE (Modificatori selectivi ai receptorilor estrogenici)	
- Tamoxifenum	20 mg p.o. zilnic
- Toremifenum	60 mg p.o. zilnic
Progestative	
- Megestrolum acetat	40 mg p.o. zilnic
Androgeni	
- Fluoxymesteronum	10 - 40 mg p.o. zilnic

Tabel VII: Indicaţii terapeutice în premenopauză, receptori hormonali negativi

Caracteristici	Indicaţii
- N_0 - risc scăzut	- fără tratament
- N_0 - risc intermediar şi ridicat	- CMF 1 sau 2 - EC x 4 - FEC x 4
- 1-3N+	- CMF - EC x 4 - FEC x 4
- > 4N+	- EC sau FEC x 6 - E(A) => CMF

Tabel VIII: Indicaţii terapeutice în premenopauză, receptori hormonali pozitivi

Caracteristici	Indicaţii
- N_0 - risc scăzut	- Tamoxifenum
- N_0 - risc intermediar şi ridicat	- CMF + Tamoxifenum - EC x 4 - FEC x 4
- 1-3N+	- CMF+ Tamoxifenum - EC x 4+ Tamoxifenum - FEC x 4+ Tamoxifenum
- > 4N+	- EC sau FEC x 6+ Tamoxifenum - E(A) => CMF+ Tamoxifenum

Tabel IX: Indicaţii terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali negativi

Caracteristici	Indicaţii

- N_0 - risc scăzut	- fără tratament sistemic
- N_0 - risc intermediar şi ridicat	- CMF
- 1-3N+	- CMF
- > 4N+	- EC sau FEC x 6 - E(A) => CMF

Tabel X: Indicaţii terapeutice în postmenopauză, receptori hormonali pozitivi

Caracteristici	Indicaţii
- N_0	- Tamoxifenum
- 1-3N+	- CMF+ Tamoxifenum - FEC+ Tamoxifenum
- > 4N+	- EC sau E(A) => CMF

Tabel XI: Scheme de tratament cu bisfofonaţi

Compus	Doză
- Acidum clodronicum	- p.o. 1600 mg/zi, - i.v. 1500 mg la 21 zile
- Acidum Pamidronicum	- 90 mg i.v. la 21 de zile
- Acidum Zoledronicum	- 4 mg i.v. la 28 de zile
- Acidum Ibandronicum	- în curs de aprobare pentru utilizare în România

Tabel XII: Statusul de performanţă conform ECOG [Eastern cooperative oncology group (ECOG, Zubrod) performance scale]

Valoare	Caracteristici
0	Nu sunt prezente nici un fel de modificări ale capacităţii de activitate
1	Pacienta este capabilă să îşi îndeplinească activităţile zilnice şi activităţi cu grad mediu de dificultate
2	Pacienta este capabilă de autoîngrijire dar nu poate îndeplini alte activităţi. Pacienta este validă (în ortostatism) mai mult de 50% din timpul zilei.
3	Pacienta este capabilă de autoîngrijire parţială. Pacienta îşi petrece mai mult de 50% din activitatea zilnică în pat
4	Pacienta necesită asistenţă pentru autoîngrijire, fiind în permanenţă reţinută la pat

Tabel XIII: Gradingul tumoral

Gx: Gradul nu poate fi stabilit
G1: Bine diferenţiat
G2: Moderat diferenţiat
G3: Slab diferenţiat
G4: Nediferenţiat

15.4 Medicamente utilizate în tratamentul cancerului mamar şi menţionate în ghid

Numele medicamentului	TRASTUZUMABUM
Indicaţii	Anticorp monoclonal cu indicaţie în tratamentul cancerului mamar metastazat, ca tratament adjuvant în cazul tumorilor cu supraexpresie a genei HER2
Doza pentru adulţi	Doza de încărcare: 4 mg/kg în perfuzie timp de 90 de min. Doza de întreţinere: 2 mg/kg timp de 90 de min. săptămânal

Contraindicaţii	Hipersensibilitate la Trastuzumabum
Interacţiuni	În combinaţie cu antraciclinele poate accentua insuficienţa cardiacă.
Sarcină	Clasa B
Atenţie	Necesită monitorizare cardiacă pe durata administrării perfuziei.
Reacţii adverse	Febră, frison, cefalee, insomnie, vertij, rush eczematiform, greaţă, diaree, vărsături, dureri abdominale, anorexie, slăbiciune musculară, tuse, dispnee, edeme periferice, tahicardie, depresie

Numele medicamentului	TAMOXIFENUM
Indicaţii	Antiestrogen selectiv indicat în tratamentul cancerului de sân
Doza pentru adulţi	20 - 40 mg/zi Dozele mai mari de 20 mg, trebuie fracţionate în două prize.
Contraindicaţii	Sarcină şi alăptare
Interacţiuni	Precauţie atunci când se asociază cu agenţi citotoxici sau anticoagulante de tip cumarinic.
Sarcină	Clasa D
Atenţie	Orice pacientă care raportează sângerare vaginală anormală în timpul tratamentului trebuie investigată prompt.
Reacţii adverse	Metroragii, secreţie vaginală abundentă şi prurit vulvar, hiperplazie endometrială, endometrioză, creşterea dimensiunilor fibroamelor uterine, chisturi ovariene, valuri de căldură, edeme periferice, modificări ale dispoziţiei, depresie, reacţii cutanate eritematoase, retenţie hidrică, tulburări de vedere, greaţă, scădere ponderală, accidente tromboembolice, insomnie, vertij, cefalee, alopecie, modificări ale enzimelor hepatice

ANEXA 16

Placenta praevia

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Suspiciunea clinică de placentă praevia
5.2 Diagnosticul pozitiv al placentei praevia
5.2.1 Metode paraclinice de localizare placentară
5.2.1.1 Ecografia obstetricală transabdominală
5.2.1.2 Ecografia obstetricală transvaginală
5.2.1.3 Rezonanţa magnetică nucleară
5.2.2 Examenul clinic obstetrical
5.3 Diagnosticul de placenta acreta
5.4 Diagnosticul diferenţial al placentei praevia
5.5 Evaluarea statusului maternofetal
6 Conduită
6.1 Asistenţa prenatală
6.1.1 Consilierea
6.1.2 Conduita în cazul pacientelor cu placenta praevia asistate prenatal în condiţii de ambulator
6.1.3 Conduita conservatoare în cazul gravidelor cu hemoragie uşoară sau moderată asociate placentei praevia
6.1.3.1 Măsuri nespecifice
6.1.3.2 Corticoterapia
6.1.3.3 Profilaxia izoimunizării Rh
6.1.3.4 Tocoliza
6.1.3.5 Cerclajul cervical
6.1.3.6 Profilaxia bolii tromboembolice
6.1.3.7 Reapariţia sau continuarea hemoragiei
6.2 Naşterea la pacienta cu placenta praevia
6.2.1 Consiliere preoperatorie
6.2.2 Alegerea căii de naştere
6.2.2.1 Operaţia cezariană
6.2.2.2 Naşterea pe cale vaginală
6.2.3 Alegerea tehnicii anestezice
6.2.4 Măsuri medicale în postpartum
6.3 Conduita în cazul gravidelor cu hemoragii severe asociate placentei praevia
6.3.1 Măsuri urgente
6.3.2 Finalizarea sarcinii gravidelor cu hemoragii severe asociate placentei praevia
7 Urmărire şi monitorizare
7.1 Monitorizarea ecografică a placentei praevia
7.2 Monitorizarea maternă în hemoragiile uşoare-moderate asociate placentei praevia
7.3 Monitorizarea maternă în hemoragiile severe asociate placentei praevia
7.4 Monitorizarea fetală
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
16.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
16.2. Algoritm de conduită în placenta praevia
16.3. Medicaţia menţionată în ghid

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflecta în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientei, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Vlad I. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. G. Bănceanu, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor
- Dr. Gabriela Caracostea

Membri
- Şef de lucrări Dr. Daniel Mureşan
- Şef de lucrări Dr. Gheorghe Cruciat
- Preparator Dr. Kovacs Tunde

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

- Profesor Dr. Decebal Hudiţă
- Profesor Dr. Bela Szabo
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
ATI	Anestezie-terapie intensivă
BCF	Bătăile cordului fetal

beta-HCG	beta-Human chorionic gonadothropin (gonadotropină corionică umană)
CTG	cardiotocografie
gama-GT	Gamma-glutamil transpeptidaza
hCG	Human chorionic gonadothropin (gonadotropină corionică umană)
l	litru
MAF	Mişcări active fetale
mg	miligrame
OG	Obstetrică-Ginecologie
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
Rh	Rhesus (factor)
ROC	Risc obstetrical crescut
SA	Săptămâni de amenoree
TA	Tensiune arterială
UI	Unităţi internaţionale
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)

1 INTRODUCERE

Placenta praevia, reprezintă placenta implantată în totalitate sau parţial la nivelul segmentului uterin inferior (1), fiind o cauză majoră de hemoragie antepartum.

Mortalitatea maternă prin hemoragie antepartum în placenta praevia este scăzută în ţările dezvoltate (4 cazuri între 2000 - 2002 raportate în Marea Britanie). (3) În schimb, în ţările cu nivel socio-economic scăzut şi numeroase restricţii în sistemele de sănătate publică, placenta praevia continuă să rămână o cauză importantă de deces matern. (1)

Decesul fetal intrapartum este mai frecvent în cazul naşterilor premature asociate cu hemoragie intrapartum.

Mortalitatea perinatală asociată cu placenta praevia este în jur de 2 - 3%. (1)

Creşterea incidenţei operaţiei cezariene, combinată cu vârsta maternă avansată la naştere, determină o continuă creştere a cazurilor de placenta praevia şi a complicaţiilor sale. (4)

După gradul în care orificiul cervical intern este acoperit de placenta praevia, entitatea se clasifică în:

- centrală - zona de implantare a placentei acoperă în întregime orificiul cervical intern
- parţială - placenta acoperă parţial orificiul cervical intern
- marginală - placenta este în contact cu marginea orificiului cervical intern
- laterală - acest termen este utilizat pentru a descrie:
- o placentaţie joasă în trimestrul al II-lea de sarcină
- o placentă inserată pe segmentul inferior şi având marginea inferioară a ţesutului placentar la 2 - 3 cm de orificiul cervical intern. (5, 6, 7, 8, 9)

Clasificarea de mai sus, dificilă uneori de aplicat în practica curentă, este importantă în aprecierea riscului de morbiditate şi mortalitate materno-fetală. (3)

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie, pe tema "Placenta praevia", este conceput pentru aplicare la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie, pe tema "Placenta praevia", precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Obiectivul acestui ghid este de a standardiza conduita adecvată antepartum şi peripartum în cazurile cu placenta praevia pentru a îmbunătăţi prognosticul matern şi fetal.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în cazurile cu placenta praevia, se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicina de urgenţă, terapie intensivă, neonatologie) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

Pentru prezentul ghid au fost revizuite Cochrane Library 2006 vol. 4, bazele de date Medline şi Ovid între anii 1970 - 2006, precum şi ghidul în vigoare al Societăţii Britanice de Obstetrică şi Ginecologie privind placenta praevia. Există un număr mic de studii prospective, studii clinice randomizate şi metaanalize privind placenta praevia. Majoritatea publicaţiilor sunt studii retrospective, studiu de caz şi revizuiri sistematice.

Cuvintele cheie utilizate au fost: placenta praevia, hemoragie antepartum.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei, a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi.

Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia, în perioada 27 - 30 noiembrie 2008. Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost făcută utilizând instrumentul AGREE elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 30 noiembrie 2008.

3.2 Principii

Ghidul clinic "Placenta praevia" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

5.1 Suspiciunea clinică de placentă praevia

Standard	Medicul trebuie să suspecteze clinic placenta praevia în următoarele cazuri: - pacientă cu sângerare pe cale vaginală după 24 săptămâni de amenoree, neprovocată asociată cu: - absenţa contracţiilor uterine dureroase - tonus uterin normal - prezentaţie distocică - MAF şi BCF prezente, normale - condiţii asociate: - ruptura prematură de membrane - întârziere de creştere intrauterină - factori de risc materni (de ex. antecedente de placenta praevia) (1)	E
> Recomandare	Se recomandă medicului ca suspiciunea de placenta praevia să fie crescută odată cu asocierea mai multor criterii din cele menţionate anterior, indiferent de examinările ecografice anterioare. (1)	E
	5.2 Diagnosticul pozitiv al placentei praevia	
Standard	În cazul suspiciunii clinice de placenta praevia, medicul trebuie să stabilească diagnosticul pozitiv pe baza examenului ecografic obstetrical.	C
Argumentare	Examenul ecografic obstetrical va fi luat în considerare în susţinerea diagnosticului. (1)	IV
	5.2.1 Metode paraclinice de localizare placentară	
	5.2.1.1 Ecografia obstetricală transabdominală	
Standard	Medicul care practică examinarea ecografică obstetricală transabdominală a placentei trebuie să o cuprindă pe aceasta în secţiuni sagitale, parasagitale şi transverse.	E
Argumentare	Pentru a putea aprecia raportul între marginea inferioară a placentei şi orificiul cervical intern.	
> Recomandare	Se recomandă medicului identificarea inserţiei cordonului ombilical.	E
Argumentare	În absenţa inserţiei centrale, distribuţia vaselor la periferia placentei este înalt sugestivă pentru inserţia velamentoasă a cordonului ombilical.	
Opţiune	Medicul poate opta pentru utilizarea ecografiei Doppler color.	B
Argumentare	Ecografia Doppler color poate ajuta în precizarea inserţiei velamentoase de cordon ombilical. (2, 3, 4)	IIb III
	5.2.1.2 Ecografia obstetricală transvaginală	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice examinarea ecografică transvaginală pentru diagnosticul placentei praevia.	B
Argumentare	Examinarea ecografică transvaginală pentru diagnosticul placentei praevia, constituie o metodă sigură şi mai fiabilă decât cea transabdominală, în localizarea ariei placentare. (5 - 11) Transductorul vaginal poate oferi o imagine clară fără a veni în contact cu colul uterin.	Ib III
> Opţiune	Medicul care începe transabdominal examinarea ecografică în cazul suspiciunii de placenta praevia poate să o continue cu ecografie transvaginală.	B
> Argumentare	Schimbarea transductorului permite o stabilire mai exactă a poziţiei placentei. (12, 13)	III
Recomandare	Se recomandă medicului indicarea examinării ecografice obstetricale preoperatorii.	E
Argumentare	Pentru aprecierea limitei inferioare a placentei, în relaţie cu nivelul inciziei ulterioare a uterului.	
	5.2.1.3 Rezonanţa magnetică nucleară	
Opţiune	Rezonanţa magnetică nucleară poate fi indicată de medic în diagnosticul placentei praevia, atunci când imaginile ecografice transabdominale şi transvaginale ale acesteia sunt nesatisfăcătoare.	B
Argumentare	Rezonanţa magnetică nucleară s-a dovedit a fi utilă mai ales în localizările placentare posterioare, dar în acest moment ea este utilizată doar în context de cercetare. (14, 15, 16)	III IV
	5.2.2 Examenul clinic obstetrical	
Standard	În cazul unităţilor medicale ce nu dispun de un echipament ecografic corespunzător sau al hemoragiilor abundente ce nu permit asigurarea deplasării rapide a gravidei spre o astfel de facilitate, medicul trebuie să formuleze diagnosticul de placenta praevia pe baza examenului clinic obstetrical şi în special a celui vaginal.	E
> Recomandare	În cazul suspiciunii de placenta praevia, se	E

	recomandă ca medicul să realizeze examenul vaginal concomitent cu: - determinarea grupului sangvin și a Rh-ului al gravidei - pregătirea mijloacelor: - de reanimare - de transfuzie - de intervenţie chirurgicală - sălii de operaţie - personalului necesar operaţiei cezariene de urgenţă	
> Argumentare	Examinarea trebuie efectuată cu pacienta având abord venos prezent, cu sânge izogrup-izoRh pregătit, în sala de operaţii, cu echipa operatorie pregătită pentru o operaţie cezariană de urgenţă.	
> Standard	Medicul trebuie să efectueze cu blândeţe examenul cu valve/specul.	E
> Argumentare	Examenul cu valve/specul permite diagnosticul diferenţial al placentei praevia cu entităţile descrise la cap. 5.4. Prezenţa acestora totuși, nu înlătură diagnosticul de placenta praevia. Examenul cu valve/specul poate permite vizualizarea ţesutului placentar dacă cervixul uterin este parţial dilatat.	
> Standard	În cazul unui col nedilatat, medicul trebuie să palpeze cu prudenţă fornixurile vaginale.	E
> Argumentare	Dacă se palpează ţesut spongios, diagnosticul de placenta praevia este confirmat. Palparea capului fetal îndepărtează diagnosticul de placenta praevia centrală.	
> Opţiune	În cazul dubiului diagnostic, în prezenţa unui col dilatat, medicul poate să practice cu prudenţă explorarea digitală intracervicală.	E
> Argumentare	În cazul dubiului diagnostic se practică explorarea digitală intracervicală (doar cu condiţia îndeplinirii prealabile a măsurilor de la recomandarea 2/cap. 5.2.2) și dacă se palpează ţesut spongios intracervical, diagnosticul de placenta praevia centrală este confirmat. Palparea intracervicală a membranelor și/sau părţilor fetale atât central cât și marginal îndepărtează diagnosticul de placenta praevia centrală sau marginală. (17)	
> Standard	Medicul trebuie să nu repete: - tușeul vaginal - explorarea digitală intracervicală	E
	5.3 Diagnosticul de placenta acreta	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice examinarea ecografică Doppler color la toate pacientele cu placenta praevia pentru confirmarea sau excluderea diagnosticului de placenta acreta.	B
Argumentare	Pacientele cu placenta praevia au un risc crescut de placenta acreta mai ales în următoarele situaţii: - uter cicatricial (cu interval scăzut între operaţia cezariană și momentul concepţiei) - placenta praevia cu localizare anterioară (18 - 23)	III
Standard	Diagnosticul de placenta acreta trebuie confirmat intraoperator.	C
Argumentare	Pentru a evita un tratament inadecvat deoarece diagnosticul ecografic de placenta acreta poate fi unul fals pozitiv. (24)	IV
	5.4 Diagnosticul diferenţial al placentei praevia	
Standard	Medicul trebuie să efectueze diagnosticul diferenţial al placentei praevia cu următoarele entităţi: - decolare prematură de placentă normal inserată - ruptura uterină - cervicite - polipi cervicali - neoplasm cervical - leziunile traumatice ale colului uterin - ruptura prematură de membrane - travaliu prematur - vasa praevia - leziunile traumatice ale peretelui vaginal - avort spontan - sângerare pe cale vaginală, de etiologie nonobstetrică	E
	5.5 Evaluarea statusului maternofetal	
Standard	Medicul trebuie să evalueze statusul matern și fetal astfel: Evaluarea statusului matern se efectuează prin: - examen clinic - examen ecografic obstetrical - teste de laborator Evaluarea statusului fetal se efectuează prin:	E

| - examen clinic-auscultarea BCF
| - examen ecografic obstetrical
| - examen cardiotocografic (vezi cap. Urmărire
| şi Monitorizare)

Standard | Medicul trebuie să indice evaluarea următorilor E
| parametrii biologici:
| - Grup sangvin, factor Rh (Rhesus)
| - hemoleucogramă cu nr. trombocite
| - coagulograma

Standard | În cazul maternităţilor în care nu poate fi asigurată E
| evaluarea paraclinică maternofetală, medicul trebuie:
| - să evalueze prin criterii clinice statusul
| hemodinamic matern şi importanţa hemoragiei
| - să evalueze prin criterii clinice statusul fetal

6 CONDUITĂ

6.1 Asistenţa prenatală

6.1.1 Consilierea

Standard | De la 24 SA, medicul trebuie să consilieze pacienta E
| cu placenta praevia pentru ca aceasta:
| - să scadă intensitatea activităţilor zilnice
| - să evite:
| - contactul sexual
| - exerciţiul fizic
| - să se adreseze imediat medicului în cazul
| apariţiei:
| - sângerării pe cale vaginală
| - contracţiilor uterine (1)

6.1.2 Conduita în cazul pacientelor cu placenta praevia asistate prenatal în condiţii de ambulator

Recomandare | Se recomandă medicului să acorde asistenţă prenatală E
| pacientelor cu placenta praevia, în condiţii de
| ambulator, doar dacă:
| - pacienta se poate prezenta la un serviciu medical
| de specialitate, în cel mai scurt timp posibil
| - pacienta poate respecta repausul la pat la
| domiciliu
| - pacienta este informată asupra adresării imediate
| în serviciul medical în caz de:
| - sângerare vaginală
| - contracţii uterine dureroase
| - pacienta este informată asupra riscurilor pe
| care le presupune absenţa spitalizării. (2)

Standard | În trimestrul III de sarcină medicul care asigură A
| asistenţa prenatală a unei gravide cu placenta
| praevia trebuie să:
| - indice confirmarea ecografică a localizării
| placentare în cazul suspiciunii preexistente de
| placenta praevia
| - evite tuşeul vaginal
| - internarea în spital de a gravidei cu placenta
| praevia centrală sau parţial centrală şi cu
| antecedente de hemoragie antenatală.

Argumentare | La pacientele cu placenta praevia este cunoscut | Ia
| riscul major al unei sângerări masive, brutale în |
| trimestrul III de sarcină, care necesită de cele mai |
| multe ori intervenţie chirurgicală de urgenţă. (3) |

6.1.3 Conduita conservatoare în cazul gravidelor cu hemoragie uşoară sau moderată asociate placentei praevia

6.1.3.1 Măsuri nespecifice

Standard | Medicul trebuie ca, în tratamentul pacientei cu E
| placenta praevia cu sângerare uşoară sau moderată,
| internate în spital, să vizeze următoarele aspecte:
| - repausul la pat
| - evitarea constipaţiei printr-o dietă bogată în
| fibre vegetale
| - asigurarea de sânge izogrup, izoRh disponibil
| - corectarea anemiei prin:
| - administrarea unui preparat de fier parenteral
| şi/sau oral
| - administrarea transfuziei în cazul în care
| hematocritul rămâne <= 30%

> Standard | La paciente cu particularităţi de crază sangvină C
| (de ex. Trombofiliile, Sindromul anticorpilor
| antifosfolipidici) medicul trebuie să colaboreze cu
| medicul de specialitate hematolog.

> Argumentare | Pacientele cu particularităţi de crază sangvină şi | IV
| placenta praevia reprezintă un grup particular cu |
| risc înalt tromboembolic. (2) |

6.1.3.2 Corticoterapia

Standard	Medicul trebuie să indice administrarea de corticosteroizi, la paciente cu vârstă gestaţională sub 34 săptămâni de amenoree şi cu sângerare vaginală. (4) (vezi Ghidul 20 "Ruptura prematură şi precoce de membrane")	E
	6.1.3.3 Profilaxia izoimunizării Rh	
Standard	Medicul trebuie să indice administrarea a 300 micrograme imunoglobulina anti-Rh la paciente cu sângerare vaginală antepartum, fără izoimunizare. (vezi Ghidul 03 "Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh")	E
> Opţiune	Medicul poate să nu indice readministrarea de imunoglobulina anti-Rh dacă naşterea sau un nou episod hemoragic survin în următoarele 3 săptămâni. (5)	E
	6.1.3.4 Tocoliza	
Standard	Medicul trebuie să indice tocoliza în următoarele condiţii: - între 24 - 37 săptămâni de amenoree în caz de membrane intacte. - orificiu uterin dilatat sub 3 cm - corioamniotită absentă - contracţii uterine dureroase - sângerare vaginală absentă sau moderată - valori tensionale normale - dacă nu există indicaţii materne sau fetale de finalizare a sarcinii	A
Argumentare	Etiologia sângerării în placenta praevia este datorată atât procesului dinamic de formare a segmentului inferior cât şi dinamicii uterine. Se justifică astfel administrarea medicaţiei tocolitice în contextul acestei patologii. (6, 7, 8)	Ib
> Standard	În cazul rupturii premature de membrane, medicul trebuie să indice tocoliza, pentru a permite administrarea de corticosteroizi: - la paciente stabile hemodinamic - sub 34 săptămâni de amenoree - în absenţa corioamniotitei. (vezi Ghidul 20 "Ruptura prematură şi precoce de membrane")	E
	6.1.3.5 Cerclajul cervical	
Standard	Medicul nu trebuie să efectueze cerclajul cervical pentru a reduce sângerarea în placenta praevia şi a prelungi sarcina.	A
Argumentare	În prezent, numărul redus de trialuri clinice şi rezultatele discordante nu susţin includerea metodei în conduita standard. (3)	Ib
	6.1.3.6 Profilaxia bolii tromboembolice	
Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze profilaxia bolii tromboembolice la pacientele internate multă vreme şi cu repaos la pat. (vezi Ghidul 04 "Boala tromboembolică în sarcină şi lăuzie")	E
Argumentare	În cazul pacientelor internate pe o perioadă lungă, imobilizarea prelungită la pat creşte riscul de tromboembolism. Se recomandă: - mobilizare uşoară şi - utilizarea contenţiei elastice a membrelor inferioare	
> Recomandare	La pacientele cu risc tromboembolic înalt se recomandă medicului să indice anticoagulare profilactică individualizată (vezi Ghidul 04 "Boala tromboembolică în sarcină şi lăuzie"). În această situaţie este preferată heparina nefracţionată în locul acţiunii heparinei cu greutate molecular mică cu timp de acţiune prelungit. (2)	E
	6.1.3.7 Reapariţia sau continuarea hemoragiei	
Standard	Medicul trebuie să aprecieze riscurile şi beneficiile materno-fetale ale conduitei ulterioare conservatoare faţă de finalizarea sarcinii.	E
	6.2 Naşterea la pacienta cu placenta praevia	
	6.2.1 Consiliere preoperatorie	
Standard	Înainte de momentul naşterii medicul trebuie să consilieze pacienta cu placenta praevia asupra următoarelor aspecte: - alegerea căii de naştere - implicaţiile hemoragiei - acceptul pentru o posibilă transfuzie - acceptul pentru o intervenţie chirurgicală majoră eventual necesară (de ex. histerectomie)	C

Argumentare	Diagnosticul preoperator de placenta praevia și în special acreta, increta și percreta implică un risc crescut de hemoragie, necesitate de transfuzie și histerectomie. (2)	IV
	6.2.2 Alegerea căii de naștere	
Standard	Calea de naștere trebuie decisă de medic pe baza examenului clinic și a examinării ecografice obstetricale. (2)	E
> Recomandare	Se recomandă medicului că în decizia asupra căii de naștere să ia în considerare: - amploarea hemoragiei - raportul între marginea placentei și orificiul cervical intern - dilatația orificiului uterin	E
	6.2.2.1 Operația cezariană	
Standard	Operația cezariană trebuie aleasă de medic ca și cale de naștere în următoarele situații: - indicațiile de la cap. 6.3.2. - raport intim între marginea inferioară a placentei și orificiul cervical intern	B
Argumentare	Raportul intim se definește atunci când marginea inferioară a placentei se află la mai puțin de 2 cm de orificiul cervical intern, mai ales în localizările posterioare. (2, 9, 10, 11, 12, 13)	III
> Recomandare	În absența indicației chirurgicale de urgență, se recomandă medicului să indice operația cezariană electivă la 38 de săptămâni de amenoree.	C
> Argumentare	Morbiditatea neonatală crește semnificativ după această vârstă de gestație. (2)	IV
>> Standard	Medicul trebuie să evite dilacerarea țesutului placentar.	C
>> Argumentare	Această manevră poate agrava sângerarea la nivelul patului placentar. (14)	IV
>>> Standard	În cazul imposibilității asigurării hemostazei, medicul trebuie să efectueze manevre chirurgicale adiționale particularizate pacientei (de la cele conservatoare până la histerectomia totală de hemostază) (2)	E
Opțiune	În cazuri individualizate și la solicitarea informată a pacientei cu placenta praevia acreta, medicul poate opta și pentru o conduită conservativă.	B
Argumentare	În vederea păstrării fertilității pacientei, medicul poate decide în cazul placentei praevia acreta: - lăsarea pe loc a placentei în timpul operației cezariene, asociat cu embolizarea selectivă a arterelor uterine sau ligatura arterelor iliace interne - monitorizarea seriată săptămânală în postpartum a beta-HCG seric - administrarea postpartum de methotrexatum (15 - 19)	III
> Standard	Medicul trebuie să informeze preoperator pacienta asupra riscurilor conduitei conservative.	E
> Argumentare	În cazul conduitei conservative, există riscul unei hemoragii tardive care poate necesita practicarea histerectomiei de necesitate.	
	6.2.2.2 Nașterea pe cale vaginală	
Opțiune	Nașterea pe cale vaginală poate fi luată în considerare de către medic atât timp cât statusul hemodinamic matern este stabil, în următoarele situații: - placenta praevia laterală, când capul fetal depășește marginea inferioară a placentei - placenta praevia marginală, când capul fetal poate comprima placenta, prevenind hemoragia (48)	E
	6.2.3 Alegerea tehnicii anestezice	
Standard	Medicul ATI în colaborare cu medicul OG trebuie să aleagă tehnica optimă de anestezie particularizată cazului și acest lucru trebuie comunicat pacientei, pentru obținerea consimțământului ei.	E
> Standard	În cazul pacientelor instabile hemodinamic, operația cezariană trebuie efectuată de medic sub anestezie generală. (20, 21, 22, 23)	B
> Argumentare	Anestezia generală permite un abord chirurgical rapid concomitent cu corectarea parametrilor hematologici. (20, 21, 22, 23)	IIb
> Recomandare	Se recomandă medicului practicarea operației cezariene sub anestezie regională în cazul pacientelor stabile hemodinamic, în absența urgenței obstetricale.	A

> Argumentare	Necesitatea administrării de sânge post-partum s-a dovedit a fi mai crescută la pacientele la care s-a practicat operaţia cezariană sub anestezie generală. (23, 24)	Ib IIb
	6.2.4 Măsuri medicale în postpartum	
Recomandare	Post-partum, în caz de hemoragie masivă se recomandă medicului să indice administrarea agenţilor uterotonici.	E
Argumentare	În scopul reducerii pierderilor de sânge datorate hipotoniei uterine. (25)	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice administrarea profilactică de antibiotice în caz de: - operaţie cezariană - extracţie manuală de placentă (vezi Ghidul 02 "Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie")	C
Argumentare	Morbiditatea infecţioasă maternă creşte semnificativ în aceste situaţii. (26, 27)	IV
	6.3 Conduita în cazul gravidelor cu hemoragii severe asociate placentei praevia	
	6.3.1 Măsuri urgente	
Standard	Medicul trebuie să indice asigurarea unui abord venos multiplu.	E
Standard	Medicul trebuie să solicite sânge izogrup/izoRh.	E
	6.3.2 Finalizarea sarcinii gravidelor cu hemoragii severe asociate placentei praevia	
Standard	Medicul trebuie să indice naşterea în următoarele situaţii: - traseu cardiotocografic de alarmă care nu răspunde la: - administrarea de oxigen la mamă - decubit lateral stâng şi - refacerea volemiei materne - hemoragie maternă nestăpânită prin mijloacele menţionate - hemoragie survenită după 34 de săptămâni de amenoree, când se consideră prezentă maturarea pulmonară fetală	E
> Standard	Medicul trebuie să indice ca naşterea să se desfăşoare prin operaţie cezariană.	E
>> Recomandare	Se recomandă ca intervenţia chirurgicală să fie efectuată cât mai rapid, de un medic experimentat.	E
Standard	În faţa unei suspiciuni de placenta acreta medicul trebuie să anticipeze orice conduită chirurgicală.	E

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să monitorizeze statusul matern şi fetal. (vezi Cap. Evaluare şi Diagnostic)	E
Standard	În cazul maternităţilor fără linie de gardă ATI, în condiţiile diagnosticării clinice sau ecografice de placenta praevia, medicul trebuie: - să determine statusul hemodinamic matern (vezi Cap. Evaluare şi Diagnostic) - să asigure stabilitatea hemodinamică maternă (vezi Cap. Conduită) - să aprecieze statusul fetal (vezi Cap. Evaluare şi Diagnostic) - să asigure transferul de urgenţă al pacientei în cea mai apropiată unitate de nivel superior	E
	7.1 Monitorizarea ecografică a placentei praevia	
Recomandare	În faţa diagnosticului de placenta praevia precizat după 24 SA, se recomandă ca medic să indice urmărirea acesteia prin examinări ecografice seriate după cum urmează: - la pacientele cu placenta praevia laterală sau marginală, asimptomatică - examinarea trebuie repetată lunar - la pacientele cu placenta praevia centrală şi parţial centrală, asimptomatică - examinarea ecografică trebuie repetată la intervale de 2 săptămâni - pacientele cu placenta praevia şi sângerare vaginală - vor fi monitorizate ecografic la intervale individualizate, în funcţie de importanţa hemoragiei	E
Argumentare	Examinarea ecografică seriată este utilă pentru a clarifica diagnosticul şi a putea stabili conduita în trimestrul al III-lea de sarcină şi la naştere precum	III IV

și pentru a modifica atitudinea terapeutică în funcție de importanța hemoragiei. (1, 2)

7.2 Monitorizarea maternă în hemoragiile ușoare-moderate asociate placentei praevia

Standard	Medicul trebuie să monitorizeze statusul hemodinamic matern prin determinarea: - zilnică a TA, pulsului - săptămânală a investigațiilor de laborator - (vezi Cap. Evaluare și Diagnostic)	E

7.3 Monitorizarea maternă în hemoragiile severe asociate placentei praevia

Recomandare	Se recomandă medicului să indice monitorizarea TA și a frecvenței cardiace materne.	E
Standard	Medicul trebuie să indice monitorizarea debitului urinar.	E
Recomandare	Se recomandă medicului să indice evaluarea periodică a următorilor parametri biologici: - hemoglobina, hematocrit, coagulogramă - ionogramă serică, creatinină, acid uric, clearence creatinină	E
Standard	Medicul OG și medicul ATI trebuie să indice ca la pacienta aflată în postpartum-ul imediat să fie urmărite următoarele aspecte: - statusul hemodinamic matern - corectarea tulburărilor de coagulare - retracția uterină - sângerarea vaginală	E

7.4 Monitorizarea fetală

Standard	În cazul conduitei conservatoare la gravidele cu placenta praevia, medicul trebuie să indice monitorizarea cardiotocografică fetală, concomitent cu cea maternă în absența sângerării vaginale.	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul pacientelor cu placenta praevia, să își redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Medicul trebuie să considere placenta praevia ca o sarcină cu ROC și ca pe o urgență obstetricală.	E
Standard	Medicul din ambulator sau din unitățile fără linie de gardă ATI, trebuie să indice supravegherea pacientelor cu diagnostic de placenta praevia, pe toată durata sarcinii și a travaliului într-o unitate de nivel superior.	E
Recomandare	În cazul maternităților fără linie de gardă ATI, în condițiile unei suspiciuni clinice sau ecografice de placenta praevia cu sângerare, se recomandă ca medicul să indice transferul de urgență al pacientei în cea mai apropiată unitate obstetricală de nivel superior.	E
> Recomandare	În cazul maternităților fără linie de gardă ATI, atunci când transferul într-o unitate de nivel superior nu poate fi asigurat în condiții optime, medicul trebuie: - să consemneze în foaia de observație a pacientei motivul menținerii pacientei în unitatea spitalicească respectivă - să decidă conduita obstetricală optimă vizând un risc vital matern minim	E
Standard	Medicul trebuie să indice ca gravida cu placenta previa și hemoragie severă să fie preluată direct în sala de operații.	E
> Standard	Medicul trebuie să anunțe șeful secției (sau al gărzii), alți medici OG disponibili, medicul ATI și neonatolog despre caz, iar echipa formată va decide planul terapeutic, metodele de reanimare, momentul și calea de naștere.	E
Standard	Medicul trebuie să consilieze pacienta referitor la monitorizarea și tratamentul tulburărilor de coagulare, prognosticul fetal, decizia alegerii căii de naștere.	E
Standard	În foaia de observație a pacientei medicul curant OG trebuie să menționeze toate aspectele legate de vaccinarea cu imunoglobulina anti-D (conform ghidului 03/2007 "Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh"	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. The Cochrane Library, Interventions for suspected placenta praevia The Cochrane Collaboration Vol. 4, 2006, http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001998.html
2. Faiz, AS, Ananth, CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 13:175.
3. McShane PM, Heyl PS, Epstein MF. Maternal and perinatal morbidity resulting from placenta praevia. Obstet Gynecol 1985; 65:176-82.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnostic and management. Guideline No. 27 http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/placenta_previa_accreta.pdf
5. Lavery, JP. Placenta previa. Clin Obstet Gynecol 1990; 33:414.
6. Laughon SK, Wolfe HM, Visco, AG. Prior cesarean and the risk for placenta previa on second-trimester ultrasonography. Obstet Gynecol 2005; 105:962.
7. Ananth, CV, Demissie, K, Smulian, JC, Vintzileos, AM. Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: A comparison of risk factor profiles and associated conditions. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:275.
8. Predanic, M, Perni, SC, Baergen, RN, et al. A sonographic assessment of different patterns of placenta previa "migration" in the third trimester of pregnancy. J Ultrasound Med 2005; 24:773.
9. Oppenheimer, LW, Farine, D, Ritchie, JW, et al. What is a low-lying placenta?. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1036.

Evaluare şi Diagnostic

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnostic and management. Guideline No. 27. London: RCOG; 2005. http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/placenta_previa_accreta.pdf
2. Sepulveda, W, Rojas, I, Robert, JA, et al. Prenatal detection of velamentous insertion of the umbilical cord: a prospective color Doppler ultrasound study. Ultrasound Obstet Gynecol 2003; 21:564.
3. Kouyoumdjian, A. Velamentous insertion of the umbilical cord. Obstet Gynecol 1980; 56:737.
4. Nomiyama, M, Toyota, Y, Kawano, H. Antenatal diagnosis of velamentous umbilical cord insertion and vasa previa with color Doppler imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12:426.
5. Oleyese KO, Holden D, Awadh a, Coates S, Campbell S. - Placenta praevia: the case for transvaginal sonography. Cont Rev Obstet Gynecol 1999; 11:257-61.
6. Smith RS, Lauria MR, Comstock CH, Treadwell MC, Kirk JS, Lee W, et al. Transvaginal ultrasonography for all placentas that appear to be low-lying or over the internal cervical os. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9:22-4.
7. Leerentveld RA, Gilberts ECAM, Arnold MJC, Wladimiroff JW. Accuracy and safety of transvaginal sonographic placental localization. Obstet Gynecol 1990; 76:759-62.
8. Lauria MR, Smith RS, Treadwell MC, Comstock CH, Kirk JS, Lee w, et al. The use of second-trimester transvaginal sonography to predict placenta praevia. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8:337-40.
9. Oppenheimer LW, Farine D, Knox Ritchie JW, Lewinsky RM, Telford J, Fairbanks LA. What is a low-lying placenta? Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1-36-8.
10. Sherman SJ, Carlson DE, Platt LD, Mediaris AL. Transvaginal ultrasound: does it help in the diagnosis of placenta praevia? Ultrasound Obstet Gynecol 1992; 2:256-60.
11. Mustafa SA, Brizot ML, Carvalho MH, Watanabe L, Kahhale S, Zugaib. Transvaginal ultrasonography in predicting placenta praevia at delivery: a longitudinal study. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20:356-9.
12. Timor-Tritsch, IE, Monteagudo, A. Diagnosis of placenta previa by transvaginal sonography. Ann Med 1993; 25:279.
13. Dawson, WB, Dumas, MD, Romano, WM, et al. Translabial ultrasonography and placenta previa: does measurement of the os-placenta distance predict outcome?. J Ultrasound Med 1996; 15:441.
14. Powel MC, Buckley J, Price H, Worthington BS, Symonds EM. Magnetic resonance imaging and placenta praevia. Am J Obstet Gynecol 1986; 154:656-9.
15. Lam G, Kuller J, McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accreta. J Soc Gynecol Investigation 2002; 9:37-40.
16. The Cochrane Library, Interventions for suspected placenta praevia The Cochrane Collaboration Vol. 4, 2006, http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001998.html
17. Making_Pregnancy_Safer http://www.whoindia.org/LinkFiles/Making_Pregnancy_Safer_MCPC_Section2.pdf
18. Miller DA, Chollet JA, Goodwin t. Clinical risk factors for placenta praevia-placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:210-14.
19. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta praevia/accrete and prior cesarean section. Obstet Gynecol 1985; 66:89-92.
20. Wax JR, Seiler A, Horowitz S, Ingardia CJ. Interpregnancy interval as a risk factor for placenta accreta. Conn med 2000; 64:659-61.
21. Finberg HJ, Williams JW. Placenta accreta: prospective sonographic diagnosis in patients with placenta praevia and prior cesarean section. JultrasoundMed 1992; 11:333-43
22. Chou MM, Ho ESC. Prenatal diagnosis of placenta praevia/accreta with power amplitude ultrasonic angiography. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:1523-5.
23. Clark, SL, Koonings, PP, Phelan, JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. Obstet Gynecol 1985; 66:89.
24. Russ PD, Tomaszewski G, Coffin C. Pelvic varices mimicking placenta percreta at sonography. Journal of Diagnostic Medical Sonography 2000; 16:183-8.

Conduită

1. Faiz, AS, Ananth, CV. Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 13:175.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnostic and management. Guideline No. 27 http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/placenta_previa_accreta.pdf
3. The Cochrane Library, Interventions for suspected placenta praevia The Cochrane Collaboration Vol.4, 2006, http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001998.html
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal coticoteroids to prevent respiratory distress syndrome. GuidelineNo.7. London. http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Antenatal_corticosteroids_No7.pdf
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Use of anti-D immunoglobulin for rhesus prophilaxys. Guideline No. 22. http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=1972
6. Silver R, Deep R, Sabbagha RE, Dooley SL, Socol ML, Tamura RK. Placenta praevia: aggressive expectant management. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:15-22.
7. Sharma A, Suri V, Gupta I. Tocolytic therapy in conservative management of symptomatic placenta praevia. Int J Gynecol Obstet 2004; 84:109-13.
8. Besinger RE, Moniak CW, Paskiewicz LS, Fishes SG, Tomich PG. The effect of tocolytic use in management of symptomatic placenta praevia. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1770-8.
9. Ghourab S. Third trimester transvaginal ultrasonography in placenta praevia: does the shape of the lower placental edge predict clinical outcome? Ultrasoun Obstet Gynecol 2001; 18:103-8.
10. Oppenheimer, LW, Farine, D, Ritchie, JW, et al. What is a low-lying placenta?. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1036.
11. Dawson, WB, Dumas, MD, Romano, WM, et al. Translabial ultrasonography and placenta previa: does measurement of the os-placenta distance predict outcome?. J Ultrasound Med 1996; 15:441.
12. Bhide, A, Prefumo, F, Moore, J, et al. Placental edge to internal os distance in the late third trimester and mode of delivery in placenta praevia. BJOG 2003; 110:860.
13. Oyelese, Y, Smulian, JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. Obstet Gynecol 2006; 107:927.
14. Cunningham FG, Williams JW. Obstetrics 19th edition. Placenta Praevia pag. 836-40.
15. Kayem G, Pannier E, Goffinet F, Grange G, Cabrol D. Fertility after conservative treatment of placenta accreta. Fertil Steril 2002; 78:637-8.
16. Courbiere B, Bretelle F, Porcu G, Gamere M, Blanc B. Conservative treatment of placenta acccreta. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2003; 32;549-54.
17. Clement D, Hayem G, Cabrol D. Conservative treatment of placent percreta:a safe alternative. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114:108-9.
18. Butt K, Gagnon A, Delisle MF. Failure to methotrexate and internal iliac ballon catheterization to manage placenta percreta. Obstet Gynecol 2002; 99:981-2.
19. Dinkel HP, Durig P, Schnatterbeck P, Triller J. Percutaneous treatment of placenta percreta using coil embolisation. J Endovasc Ther 2003; 10:158-62.
20. Chervenak, FA, Lee, Y, Hendler, MA, et al. Role of attempted vaginal delivery in the management of placenta previa. Obstet Gynecol 1984; 64:798.
21. Frederiksen MC, Glassenberg R, Stika cs. Placenta praevia: a 22 year analisys. Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1432-7.
22. Bonner SM, Haynes SR, Ryall D. The anesthetic management of caesarean section for placenta praevia: a questionnaire survey. Anasthesia 1995; 50:992-4.
23. Parekh N, Husaini SW, Russell IE. Caesarean section for placenta praevia: a retrospective study of anaesthetic management. Br j Anaesth 2000; 84:725-30.
24. Hong JY, Jee YS, Yoon HJ, Kim SM. Comparison of general and epidural anesthesia in elective cesarean section for placenta previa totalis: maternal hemodynamics, blood loss and neonatal outcome. Int J Obstet Anesth. 2003 Jan; 12(1):12-6.
25. Merrikay AO, Mariano JP. Controlling refractory atonic postpartum haemorrage with Hembate sterile solution. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:205-8.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Care of Women requesting Induced Abortion. Evidence-Based Clinical Guideline No.7. London http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=662
27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Effective Procedures in Maternity Caree Suitable for Audit. London, www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=1418

Urmărire şi monitorizare

1. Becker RH, Vonk R, Mende BC, Ragosch V, Entezami. The relevance of placental location at 20 - 23 weeks for prediction of placenta praevia at delivery: evaluationof 8650 cases. Ulrasound Obstet Gynecol. 2001; 17:496-501.
2. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Persistence of placenta praevia according to gestational age at ultrasound detection. Obstet Gynecol 2002; 99:692-7.
3. Zaki ZMS, Bahar AM, Ali ME, Albar HAM, Gerias a. Risk factors and morbidity in patiens with placenta praevia/accreta compared to placenta praevia non-accreta. Acta Obstet Gynecol Scand 1998; 77:391-4.

Anexa 2

1. Adaptat după "Accute Antepartum Management Framework - Clinical Guidelines/The Royal Women Hospital 2005" http://www.rwh.org.au/rwhcpg/womenshealth.cfm?doc_id=5081.

Anexa 3

1. Lam G, Kuller J, McMahon M. Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accreta. J Soc Gynecol Investigation 2002; 9:37-40.

2. The Cochrane Library, Interventions for suspected placenta praevia The Cochrane Collaboration Vol. 4, 2006, http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001998.html

3. Making_Pregnancy_Safer http://www.whoindia.org/LinkFiles/Making_Pregnancy_Safer_MCPC_Section2.pdf

4. Miller DA, Chollet JA, Goodwin t. Clinical risk factors for placenta praevia-placenta accreta. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:210-14.

5. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta praevia/accrete and prior cesarean section. Obstet Gynecol 1985; 66:89-92.

ANEXE

16.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
16.2 Algoritm de conduită în placenta praevia
16.3 Medicaţia menţionată în ghid

16.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic și documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile și că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

16.2. Algoritm de conduită în placenta praevia

_____

```
                 | EVALUARE |
                 |__________|
                      |
 ____________________|____________________________
| - Evaluare semne vitale/intensitatea durerii |
| - Estimarea cantităţii de sânge pierdut      |
| - Istoric                                    |
| - Evaluarea tonusului uterin                 |
|______________________________________________|
                 |            ________________________
                 |           |      MĂSURI IMEDIATE      |
                 |           | - Acces venos (16 G)       |
                 |   <--------| - Recoltare sânge pentru   |
                 |           |   determinarea: Hemoglobina,|
                 |           |   grup sangvin şi Rh       |
                 |           |____________________________|
                 v
            ____________________________________________________
           | TRASEU CTG DE ALARMĂ SAU SEMNE DE AFECTARE MATERNĂ? |
           |____________________________________________________|
                   |                                        |
              ____|___                                  ___|____
             |   DA   |                                |   NU   |
             |________|                                |________|
                   |                                        |
 ____________________|____________________      ____________________|____________________
| Mobilizarea personalului medical    |    | Conduita va ţine cont de VG şi de |
| - Şeful clinicii/secţiei            |    | diagnostic                        |
| - Alţi ginecologi disponibili       |    | - Evaluare istoric                |
| - Anestezist                        |    | - Examen cu valve                 |
| - Neonatolog                        |    | - Examen ecografic pentru         |
|                                     |    |   confirmarea poziţiei placentei  |
|                                     |    | - Diagnostic diferenţial          |
|                                     |    |   - Placenta praevia              |
|                                     |    |    - Dezlipire prematură de       |
|                                     |    |      placentă normal inserată     |
|                                     |    |    - Etc.                         |
|_____________________________________|    |___________________________________|
                   |                                        |
 ____________________|____________________      ____________________|____________________
| Măsuri de reanimare                 |    | Conduita ulterioară va fi         |
| - Acces venos (16 G)                |    | stabilită ţinând cont de vârsta   |
| - Recoltare sânge pentru            |  ->| gestaţională, diagnostic şi       |
|   - hemoleucogramă                  | |  | statusul materno-fetal.           |
|   - grup sangvin şi Rh              | |  |___________________________________|
|   - coagulogramă                    | |  | 24-34 SA                          |
| - Administrare sânge izogrup izoRh  | |  |___________________________________|
| - Administrare oxigen               | |  | - Administrare corticosteroizi    |
| - Sondaj vezical                    | |  | - Supraveghere fetală             |
| - Monitorizare CTG continuă         | |  | - Administrarea imunoglobulinei   |
| - Monitorizare maternă continuă:    | |  |   anti-Rh dacă pacienta este Rh - |
|   - semnele vitale,                 | |  |   fără izoimunizare.              |
|   - cantitate de sânge pierdut      | |  |                                   |
|_____________________________________| |  |___________________________________|
                   |                    |  | > 34 SA                           |
 ____________________|____________________  |  |___________________________________|
| Confirmarea diagnosticului şi a     | |  | - Conduită expectativă            |
| vârstei gestaţionale prin:          | |  |                                   |
| - Examen ecografic                  | |  |                                   |
| - Examen cu valve                   | |  |                                   |
|_____________________________________| |  |___________________________________|
                   |                    |  | 38 SA                             |
 ____________________|____________________  |  |___________________________________|
|    STATUS MATERN ŞI FETAL STABIL?   | |  | - Operaţie cezariană electivă     |
|_____________________________________| |  |                                   |
             |          |                |  |                                   |
            _|__      __|_               |  |                                   |
           | NU |    | DA |______________|  |                                   |
           |____|    |____|                 |___________________________________|
             |
 ____________|____________________________
| Momentul şi calea de naştere se     |
| vor stabili ţinând cont de vârsta   |
| gestaţională/statusul materno-fetal.|
|_____________________________________|
```

16.3 Medicaţia menţionată în ghid

Numele medicamentului	Methotrexatum
Indicaţia	Placenta praevia accreta
Doza (regim)	200 mg în 4 prize (50 mg/zi) intramuscular (1, 2, 3, 4, 5)
Contraindicaţii	Alăptare, imunodeficienţa, boala pulmonară activă, ulcer gastric, afectare hepatică renală sau hematologică semnificativă, hipersensibilitate la methotrexatum
Interacţiuni	Riscul toxicităţii methotrexatum-ului creşte odată cu administrarea concomitentă de salicilaţi, phenytoinum, probenecidum şi sulfonamide.

	Methotrexatum-ul scade nivelul seric şi efectul terapeutic al digoxinum-ului în cazul administrării simultane.
Sarcină	Categoria D
Monitorizare	- beta-hCG săptămânal până la o concentraţie de 10 - 15 UI/l - Hemoleucogramă, grup sangvin şi Rh, trombocite şi enzime hepatice, funcţie renală - înaintea debutului şi în timpul tratamentului - Examinarea ecografică săptămânală

ANEXA 17

Ruptura uterină

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare și diagnostic
5.1 Diagnosticul de suspiciune al rupturii uterine
5.2 Diagnosticul pozitiv al rupturii uterine
5.2.1 Clinica sindromului de preruptură uterină
5.2.2 Clinica rupturii uterine constituite pe uter necicatricial
5.2.3 Diagnosticul rupturii uterului cicatriceal
5.3 Diagnosticul diferențial al rupturii uterine
5.4 Evaluarea paraclinică în caz de ruptură uterină
5.5 Evaluarea fetală în caz de ruptură uterină
6 Conduită
6.1 Profilaxia rupturii uterine
6.2 Sindromul de preruptură uterină
6.3 Nașterea vaginală după operație cezariană
6.4 Ruptura uterină pe uter cicatriceal
6.5 Ruptura uterină pe uter integru
7 Urmărire și monitorizare
7.1 Aspecte legate de conservarea potențialului reproductiv al pacientei
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Urmărire și monitorizare
Aspecte administrative
Anexe
17.1 Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă.

Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientei, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
Profesor Dr. Gh. Peltecu, preşedinte
Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar
Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
Profesor Dr. V. Tica, preşedinte
Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
Profesor Dr. G. Bănceanu, preşedinte
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Florin Stamatian

Scriitor
Şef de lucrări Dr. Daniel Mureşan

Membri
Dr. Gabriela Caracostea
Şef de lucrări Dr. Gheorghe Cruciat
Dr. Kovacs Tunde

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Decebal Hudiţă
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu
Profesor Dr. Bela Szabo

Abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
ATI	Anestezie-terapie intensivă
CTG	Cardiotocogramă
NN	Neonatologie
OG	Obstetrică-ginecologie
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
NVOC	Naştere Vaginală după Operaţie Cezariană
Rh	(Factor) Rhesus
RU	Ruptură uterină
SA	Săptămâni de amenoree
TA	Tensiune arterială
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)

1 INTRODUCERE

Ruptură uterină - este o urgenţă obstetricală majoră deoarece este ameninţată atât viaţa fătului cât şi a mamei.

Formele majore din păcate au un prognostic fetal sumbru, mortalitatea ajungând la 60 - 70%. (1, 2)

Incidenţa - după datele furnizate de OMS incidenţa rupturii uterine variază de la 1/1514 până la 1/11365 naşteri, fiind invers proporţională cu nivelul socio-economic al ţării. În România se descrie o incidenţă de aproximativ 1/705 naşteri. (3, 4, 5)

Clasificare:

- Completă - interesează toate cele 3 straturi ale peretelui uterin ducând la hemoragie intraperitoneală
- Incompletă - în care este respectat unul din straturi, în special cel seros, localizate mai ales la nivelul bordurilor uterine, ajungându-se la formarea unui hematom important subperitoneal (1, 4)

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie, pe tema "Ruptura uterină", este conceput pentru aplicare la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie, pe tema "Ruptura uterină", precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor, şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Obiectivul acestui ghid este de a standardiza conduita în cazul rupturii uterine pentru a îmbunătăţi prognosticul matern şi fetal.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în Ruptura uterină se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicina de familie, medicina de urgenţă, neonatologie, ATI, chirurgie) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:
- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei, a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia, în perioada 27 - 30 noiembrie 2008. Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost făcută utilizând instrumentul AGREE elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 30 noiembrie 2008.

3.2 Principii

Ghidul clinic "Ruptura uterină" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                    5.1 Diagnosticul de suspiciune al rupturii uterine

Standard          | Medicul trebuie să suspecteze posibilitatea unei        E
                  | rupturi uterine atunci când sunt prezenţi următorii
                  | factori de risc: (1)
                  |   - Uter cicatriceal prin:
                  | - cezariană
                  | - histerotomie
                  | - miomectomie
                  | - metroplastie
                  |   - Traumatisme:
                  | - accident rutier
                  | - avort
                  | - travaliu hiperton
                  | - plăgi penetrante
                  | - extracţie manuală de placentă
                  | - manipulări uterine
                  | - naşteri instrumentale prin aplicare de forceps sau
                  |   vidextractor
                  |   - Utilizare incorectă a ocitocicelor, sau a
                  |   prostaglandinelor
                  |   - Multiparitate
                  |   - Naşteri distocice: perioada de dilatare mai lungă
                  |     de 12 ore şi perioada de expulzie mai lungă de
                  |     3 ore
                  |   - Factori fetali:
                  | - macrosomie
                  | - malpoziţii
                  | - malformaţii care induc un exces de volum fetal
                  |   localizat
                  |   - Malformaţii uterine
                  |   - Patologie neoplazică
                  |   - Adenomioza
                  |   - Consum de cocaină
                  |   - Hiperdistensia uterului
                  | - hidramnios
                  | - sarcina multiplă (2, 3, 4)

                    5.2 Diagnosticul pozitiv al rupturii uterine

Standard          | Medicul trebuie să precizeze diagnosticul de ruptură    E
                  | uterină atunci când sunt prezente următoarele semne
                  | clinice. (2, 4)

                    5.2.1 Clinica sindromului de preruptură uterină

Standard          | Medicul trebuie să diagnosticheze sindromul de          E
                  | preruptură uterină la o parturientă cu uter integru,
                  | atunci când constată: (3, 4)
                  |   - Triada Bandl-Frommel:
                  | - hipertonie uterină
```

	şi - ascensionarea inelului de retracţie Bandl, situat la limita dintre segmentul inferior şi segmentul superior uterin şi - tensiunea ligamentelor rotunde, care se percep la palpare ca două cordoane întinse, dureroase - la care se pot asocia: - durere suprasimfizară, sensibilitate intensă a segmentului inferior - sângerare uterină redusă, provenită din extravazări şi leziuni ale deciduei - modificări plastice ale prezentaţiei (bose voluminoase) - distensia vezicii urinare (+/- glob vezical) - hematurie - suferinţă fetală (2, 3, 4)	
	5.2.2 Clinica rupturii uterine constituite pe uter necicatricial	
Standard	Medicul trebuie să suspecteze ruptura uterină constituită la o parturientă, atunci când constată: (4) - sângerare pe cale vaginală - stare de şoc matern - oprirea travaliului - ascensionarea prezentaţiei: fătul poate fi parţial sau total expulzat intraperitoneal - abdomen meteorizat, dureros la palpare (2, 3, 4) - ruptură cervicală propagată la segmentul inferior după expulzia fătului - suferinţă sau deces fetal	E
	5.2.3 Diagnosticul rupturii uterului cicatriceal	
Standard	Medicul trebuie să suspecteze o ruptură a unui uter cicatriceal atunci când constată unul dintre următoarele elemente: (5) - anomalii ale cardiotocografiei - durere neobişnuită suprasimfizară însoţită de anxietate maternă şi oprirea contracţiilor uterine (2, 3, 4) - sângerare pe cale vaginală - palparea extrauterină a prezentaţiei sau a fătului	E
Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea unui control uterin manual după delivrenţă la pacientele cu uter cicatriceal care au născut pe cale vaginală. (3, 4)	B
Argumentare	Pentru a exclude diagnosticul de ruptură uterină. (3, 4)	IIb
	5.3 Diagnosticul diferenţial al rupturii uterine	
Standard	Medicul trebuie să efectueze diagnosticul diferenţial al rupturii uterine cu următoarele entităţi clinice: - dezlipirea prematură de placentă normal inserată - placenta praevia	E
	5.4 Evaluarea paraclinică în caz de ruptură uterină	
Standard	Medicul trebuie să indice evaluarea de urgenţă a următorilor parametrii paraclinici materni în cazul unei rupturi uterine (dacă nu a fost deja efectuată): - grupul de sânge şi Rh-ul - hemoleucograma completă - coagulograma	E
	5.5 Evaluarea fetală în caz de ruptură uterină	
Standard	Medicul trebuie să indice evaluarea urgentă a stării fetale prin: (2, 4) - auscultaţia cordului fetal sau - cardiotocografie sau - ecografie obstetricală	B
Argumentare	Starea fătului se alterează rapid, până la deces fetal. (2, 4)	IIb

6 CONDUITĂ

	6.1 Profilaxia rupturii uterine	
Standard	Medicul trebuie să facă profilaxia RU prin: (4) - recunoaşterea la timp a unei probe de travaliu negative - cunoaşterea factorilor de risc pentru RU (vezi cap. 5.2) - evaluarea posibilităţii naşterii pe cale vaginală în caz de uter cicatricial după Operaţie Cezariană - evitarea hiperstimulării uterine (oxitocina, prostaglandine) - contraindicarea manevrelor obstetricale pe uter	B

	cicatricial	
Argumentare	Respectarea acestor indicaţii scade riscul unei RU pe uter integru şi pe uter cicatriceal.	IIb
	6.2 Sindromul de preruptură uterină	
Standard	Medicul trebuie să indice urgent, în cazul sindromului de preruptură uterină: - corectarea dinamicii uterine: - oprirea perfuziei ocitocice sau/şi - administrarea de tocolitice - decubit lateral stâng - administrare de oxigen - mobilizarea personalului ATI, NN şi al sălii de operaţie	E
> Standard	În caz de distocie mecanică medicul trebuie să indice finalizarea naşterii prin operaţie cezariană.	E
Standard	Dacă nu are condiţii de efectuare a unei operaţii cezariene de urgenţă, medicul trebuie să indice transferul pacientei la o maternitate de nivelul II sau III.	E
Standard	Medicul trebuie să indice transferul pacientei cu: - salvare dotată anti-şoc - însoţită de personal medical calificat - administrare de oxigen pe mască - cu 2 linii venoase abordate - administrarea de soluţii cristaloide pentru a menţine echilibrul hemo-dinamic al pacientei până la destinaţie - tocoliza contractilităţii uterine excesive - anunţarea telefonică prealabilă a unităţii către care se face transferul, pentru a pregăti şi organiza activităţile obstetricale şi chirurgicale necesare	E
	6.3 Naşterea vaginală după operaţie cezariană	
Opţiune	Medicul poate să indice utilizarea analgeziei peridurale în NVOC.	B
Argumentare	Analgezia peridurală optimizează evoluţia travaliului şi nu maschează simptomele unei rupturi uterine. (5 - 8)	IIa
Standard	Medicul trebuie să nu indice utilizarea prostaglandinelor pentru maturarea cervicală sau pentru inducerea travaliului la pacientele cu uter cicatricial.	B
Argumentare	Utilizarea prostaglandinelor este asociată cu o frecvenţă mai mare a rupturii uterine şi a eşecului NVOC. (7, 8) O probă de naştere negativă la o parturientă cu uter cicatriceal creşte semnificativ riscul de ruptură uterină. (1, 2, 3, 4)	IIa
	6.4 Ruptura uterină pe uter cicatriceal	
Standard	Medicul trebuie să indice urgent, în cazul sindromului de ruptură a uterului cicatricial: - abordul a două linii venoase - reechilibrare volemică - administrare de oxigen - mobilizarea personalului ATI, NN şi al sălii de operaţie - efectuarea operaţiei cezariene de urgenţă	B
Argumentare	Cu cât intervalul de la producerea rupturii uterine până la diagnostic şi tratamentul definitiv chirurgical e mai scurt, cu atât rezultatele sunt mai bune. (7)	IIb
	Intervalul optim de intervenţie după diagnosticul RU este de 10 - 37 de minute, după această perioadă complicaţiile fetale sunt mult mai frecvente. (7, 8)	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să practice abordul chirurgical printr-o incizie abdominală mediană pubo-subombilicală. (5, 6)	B
Argumentare	Incizia pe linie mediană asigură un abord rapid, pentru realizarea rapidă a hemostazei şi permite o explorare abdominală mai bună. (5)	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să exploreze complet uterul şi organele intraperitoneale învecinate, precum şi ligamentele largi şi spaţiul retroperitoneal. (6, 7)	B
Argumentare	Bilanţul lezional complet este necesar pentru a nu omite propagarea unor soluţii de continuitate sau a unor hematoame la organele învecinate.	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să indice administrarea de antibiotice intra şi postoperator. (vezi Ghidul "Profilaxia cu antibiotice în obstetrică şi ginecologie", subcapitolul 6.5.1)	A
Opţiune	Cu ocazia intervenţiei medicul poate opta pentru practicarea în continuarea operaţiei cezariene a	E

| următoarelor proceduri chirurgicale: (1, 3)
| - refacerea defectului structural
| - histerectomie de necesitate
| - drenajul eventualelor hematoame subperitoneale
| - repararea leziunilor viscerelor din jur

Argumentare

Refacerea defectului structural reprezintă o opțiune a medicului dacă ruptura uterină este liniară și limitată la cicatricea uterină:
- ruptura este liniară, transversă și limitată la nivelul segmentului inferior
- hemoragia este ușor controlabilă
- starea generală maternă este bună
- există dorința unor sarcini ulterioare
- nu există semne clinice sau de laborator a unei coagulopatii

Histerectomia de necesitate se justifică atunci când:
- ruptura este anfractuoasă și interesează arterele uterine
- există:
- atonie uterină
- hemoragie masivă (alterarea statusului hemodinamic matern)
- aderență anormală a placentei

Hematoamele subperitoneale trebuie drenate pentru a nu se propaga sau suprainfecta.

Repararea leziunilor viscerelor din jur trebuie efectuată dacă leziunea s-a propagat la acestea.

Standard | Medicul trebuie să indice efectuarea unei probe de naștere vaginală după o operație cezariană numai după consilierea pacientei, prezentarea beneficiilor și riscurilor potențiale și obținerea acordului scris al acesteia. (2, 3) — A

Argumentare — Ia

Medicul trebuie să prezinte pacientei următoarele beneficii potențiale ale NVOC reușite: (2, 3)
- durată mai scurtă de spitalizare
- pierderea unei cantități mai mici de sânge la naștere
- recuperare mai rapidă după naștere vaginală
- frecvență mai mică a complicațiilor infecțioase și tromboembolice

Medicul trebuie să prezinte pacientei următoarele riscuri potențiale ale NVOC eșuate:
- complicații materne majore: rupturi uterine, histerectomie, leziuni intraoperatorii, frecvență mai mare a complicațiilor infecțioase și a hemoragiilor
- morbiditate neo-natală crescută demonstrată prin scor Apgar < 7 la 5 minute și pH-ul din sângele ombilical
- deși incidența mortalității perinatale este mică (< 1%), apare mai frecvent după o NVOC eșuată decât după o cezariană electivă
- deces matern (0 - 1% în țările dezvoltate, dar mai mare în țările în curs de dezvoltare)

Nu există recomandări bazate pe evidențe asupra modalității optime de prezentare a riscurilor și beneficiilor NVOC către paciente.

Standard | Medicul trebuie să indice transferul pacientei la o maternitate de nivelul II sau III dacă nu are condiții de efectuare a unei operații cezariene și a procedurilor chirurgicale de urgență. (vezi 6.2) — E

6.5 Ruptura uterină pe uter integru

Standard | Medicul trebuie să indice efectuarea de urgență a protocolului de la subcapitolul 6.4 — A

Argumentare — Ia

Medicul trebuie să considere frecvența crescută a histerectomiilor de hemostază în aceste condiții.

Prognosticul matern și fetal în ruptura uterină completă este în relație cu integritatea preexistentă a peretelui uterin. (2, 3, 6, 8)
- Uter integru:
- mortalitate maternă 13.5%
- mortalitate fetală 76%;
- Uter cicatricial:
- mortalitate maternă 0%
- mortalitate fetală 32%

Recomandare | Se recomandă ca medicul să indice transferul pacientei la o maternitate de nivelul II sau III, dacă nu are condiții de efectuare a unei operații cezariene și a procedurilor chirurgicale de urgență. (vezi 6.2) — E

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard | Medicul trebuie să indice monitorizarea următorilor parametrii clinici materni în cazul unei rupturi uterine: — E
| - starea generală a pacientei
| - parametrii hemodinamici: TA și pulsul
| - sângerarea exteriorizată pe cale vaginală
| - diureza

Standard	Medicul trebuie să indice monitorizarea în dinamică a următorilor parametri paraclinici materni în cazul unei rupturi uterine: - hemoleucograma - coagulograma	E
Argumentare	Permite urmărirea răsunetului hemoragiei asupra pacientei.	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să evalueze starea fetală în situaţia unei rupturi uterine.	E
Opţiune	Medicul OG şi/sau neonatolog pot să indice efectuarea determinării parametrilor Astrup şi pH-ului din sângele cordonului ombilical la nou născut.	E
Standard	Medicul trebuie să indice monitorizarea atentă în lăuzie a pacientei.	C
Argumentare	Lăuza prezintă un risc crescut de: - anemie - infecţii puerperale - tromboflebite (1, 2, 3)	IV
	7.1 Aspecte legate de conservarea potenţialului reproductiv al pacientei	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice pacientelor cu sindrom de preruptură uterină, care au născut prin operaţie cezariană, un interval de contracepţie de cel puţin 18 - 24 de luni până la o viitoare sarcină dorită. (4)	B
Argumentare	Acest interval este necesar consolidării cicatricei uterine. Sub această durată, riscul apariţiei unei noi rupturi uterine este crescut de 3 ori. (4)	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să indice, cu acordul prealabil al pacientei, contracepţia definitivă prin ligatură tubară bilaterală în caz de ruptură uterină pe uter cicatriceal.	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul rupturii uterine să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Medicii obstetricieni sau chirurgi din unităţile medicale fără serviciu de ATI permanent şi reanimare neo-natală, când identifică la o gravidă factorii de risc ai rupturii uterine (menţionaţi la cap. Evaluare şi diagnostic), trebuie să o trimită însoţită de cadru medical de specialitate OG, cu ambulanţa, la o maternitate de gradul II sau III. (1)	B
Argumentare	Apariţia unei rupturi uterine într-o unitate nedotată corespunzător agravează prognosticul matern şi fetal.	IIb
Recomandare	Dacă opţiunea pacientei cu uter cicatriceal, aflată la termen, este de a naşte prin operaţie cezariană electivă, se recomandă ca medicul să o efectueze înainte de declanşarea travaliului. (1, 2, 3)	E
Argumentare	Studiile existente nu indică nici un beneficiu matern sau fetal al efectuării operaţiei cezariene după debutul travaliului (4) Efectuarea operaţiei cezariene planificate la 39 SA permite organizarea mai eficientă a resurselor şi permite pacientei să evite stresul nejustificat al unei operaţii cu moment nedeterminat. (5)	
Standard	Medicul trebuie să indice asistarea naşterii pe cale vaginală a unei parturiente cu factori de risc pentru ruptura uterină (inclusiv NVOC) numai în unităţi obstetricale care pot efectua de urgenţă o operaţie, dotate cu serviciu permanent de ATI şi reanimare neo-natală.	B
Argumentare	Apariţia unei rupturi uterine necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă şi deseori şi reanimare neo-natală. (1, 2, 3)	III
Standard	În cazul apariţiei unui sindrom de preruptură uterină sau a unei rupturi uterine într-o unitate obstetricală fără posibilităţi de intervenţie chirurgicală imediată, medicul trebuie să indice transferul pacientei la o maternitate de nivelul II sau III dacă nu are condiţii de efectuare a unei operaţii cezariene de urgenţă (vezi 6.2). - transportul de urgenţă a pacientei în cea mai apropiată unitate de gradul II sau III, în salvare anti-şoc, însoţită cu personal medical calificat - montarea a două linii venoase şi administrarea de soluţii crisataloide pentru a menţine echilibrul hemo-dinamic al pacientei până la destinaţie - administrarea de oxigen pe mască pacientei - anunţarea prealabilă telefonică a unităţii primitoare, pentru a pregăti şi organiza	E

	activităţile obstetricale şi chirurgicale necesare	
Recomandare	Se recomandă medicului să discute fiecare caz de ruptură uterină cu întreaga echipă din sala de naştere.	E
Argumentare	Analiza fiecărui caz poate îmbunătăţi activitatea ulterioară a secţiei.	

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", - Vital statistics - an overwiew, paginile 17 - 34, Dapiens Publishing 2006
2. Yap OW, Kim ES, Laros RK Jr. "Maternal and neonatal outcomes after uterine rupture in labor" Am J Obstet Gynecol. 2001 Jun.; 184(7):1576-81
3. Allan J. Jacobs "Causes and treatment of postpartum hemorrhage", 2006 UpToDate, paginile 1 - 13
4. Cunningham F.G., "Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, paginile 809 - 855
5. Gerard G Nahum "Uterine Rupture in Pregnancy" eMedicine Specialties > Medicine, Ob/Gyn, Psychiatry, and Surgery > Last Updated: April 27, 2006

Evaluare şi diagnostic

1. Sergent F., Resch B., "Hemorragies graves de la delivrance: ligatures vasculaires, hysterectomie ou embolisation?" EMC - Gynecologie Obstetrique 2 (2005), paginile 125 - 136
2. Allan J. Jacobs "Causes and treatment of postpartum hemorrhage", 2006 UpToDate, paginile 1 - 13
3. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", - Vital statistics - an overwiew, paginile 17 - 34, Dapiens Publishing 2006, paginile 11 - 17, 70 - 80, 312 - 316
4. Cunningham F.G., "Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, paginile 809 - 855
5. "WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture" BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology September 2005, Vol. 112, paginile 1221 - 1228
6. Gerard G Nahum "Uterine Rupture in Pregnancy" eMedicine Specialties > Medicine, Ob/Gyn, Psychiatry, and Surgery > Last Updated: April 27, 2006

Conduită

1. Mousa HA, Alfirevic Z, "Treatment for primary postpartum haemorrhage" Cochrane Library 2007 Jan. 24; (1):CD003249
2. Schurmans Nan, MacKinnon Catherine "Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage", SOGC Clinical Practice Guidelines, no. 88, April 2000, paginile 1 - 11
3. Sergent F., Resch B., "Hemorragies graves de la delivrance: ligatures vasculaires, hysterectomie ou embolisation?" EMC - Gynecologie Obstetrique 2 (2005), paginile 125 - 136
4. Trial of labor after cesarean (TOLAC), formerly trial of labor versus elective repeat cesarean section for the woman with a previous cesarean section. A Review of the Evidence and Recommendations by the American Academy of Family Physicians, National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov, March 2005
5. World Health Organisation, Department of Reproductive Health and Research, Section 3 "Repair of ruptured uterus"
6. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", - Vital statistics - an overwiew, Dapiens Publishing 2006, paginile 70 - 80
7. Cunningham F.G., "Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, paginile 809 - 855
8. "WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology September 2005, Vol. 112, paginile 1221 - 1228"

Urmărire şi monitorizare

1. Allan J. Jacobs "Causes and treatment of postpartum hemorrhage", 2006 UpToDate, paginile 1 - 13
2. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", - Vital statistics - an overwiew, paginile 17 - 34, Dapiens Publishing 2006
3. Cunningham F.G., "Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, paginile 809 - 855
4. Gerard G Nahum, "Uterine Rupture in Pregnancy eMedicine Specialties" Medicine, Ob/Gyn, Psychiatry, and Surgery > Obstetrics/gynecology

Aspecte administrative

1. Trial of labor after cesarean (TOLAC), formerly trial of labor versus elective repeat cesarean section for the woman with a previous cesarean section. A Review of the Evidence and Recommendations by the American Academy of Family Physicians, National Guideline Clearinghouse www.guideline.gov, March 2005
2. Cunningham F.G., "Obstetrical Hemorrhage" Williams Obstetrics - 22nd ed., 2005, paginile 809 - 855
3. Christopher L. "A Textbook of Postpartum Hemorrhage", - Vital statistics - an overwiew, Dapiens Publishing 2006, paginile 17 - 35, 35 - 45, 45 - 58
4. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, "Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery." N Engl J Med. 2004 Dec 16; 351(25):2581-9. Epub 2004 Dec 14
5. Martel MJ, MacKinnon CJ; Clinical Practice Obstetrics Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. "Guidelines for vaginal birth after previous Caesarean birth" J Obstet Gynaecol Can. 2005 Feb; 27(2):164-88

ANEXE

17.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

17.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

ANEXA 18

Lehuzia patologică

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Infecţiile vulvo-vagino-perineale
5.2 Infecţiile plăgilor după operaţie cezariană
5.3 Infecţiile uterine
5.4 Infecţiile peri şi parauterine
5.5 Peritonita puerperală
5.6 Sepsisul şi şocul septic în lehuzie
5.7 Infecţiile sânului
5.8 Depresia postpartum
5.9 Hemoragiile tardive postpartum (hemoragiile uterine în lehuzie)
6 Conduită
6.1 Prevenirea infecţiei puerperale
6.1.1 Asepsia şi antisepsia
6.1.2 Profilaxia cu antibiotice
6.1.3 Aspecte de Tehnică chirurgicală
6.2 Tratamentul curativ al infecţiilor vulvo-vagino-perineale
6.3 Tratamentul curativ al infecţiilor plăgilor parietale după operaţie cezariană
6.4 Tratamentul curativ al infecţiilor uterine
6.5 Tratamentul curativ al infecţiilor para şi periuterine
6.6 Tratamentul curativ al peritonitei puerperale
6.7 Tratamentul curativ al sepsisului şi şocului septic în lehuzie
6.7.1 Suprimarea focarului septic
6.7.2 Măsuri de terapie intensivă
6.7.3 Terapia cu antibiotice
6.7.4 Tratamentul antiinflamator
6.7.5 Tratamentul anticoagulant
6.8 Infecţiile sânului
6.9 Depresia postpartum
6.10 Hemoragiile tardive postpartum (hemoragiile uterine în lehuzie)
7 Urmărire şi monitorizare
7.1 Infecţiile vulvo-vagino-perineale
7.2 Infecţiile plăgilor după operaţie cezariană
7.3 Infecţiile uterine
7.4 Infecţiile para şi periuterine
7.5 Peritonita puerperală
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Urmărire şi monitorizare
Anexe
18.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
18.2 Medicamente utilizate în lehuzia patologică

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă.

Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientei, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile

semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gh. Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. V. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. G. Bănceanu, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Nicolae Cernea

Scriitor
- Dr. Alexandru Comănescu

Membri
- Profesor Dr. Liliana Novac
- Dr. Ştefania Tudorache

Integrator
- Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu
Profesor Dr. Florentina Pricop

Abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
AINS	Antiinflamatorii nesteroidiene
APTT	Timp parţial de tromboplastină
ATI	Anestezie terapie intensivă
bpm	Bătăi pe minut
cp	Comprimat
CT	Tomografie Computerizată
°C	(grade) Celsius
EKG	Electrocardiogramă
EEG	Electroencefalogramă
f	Fiolă

g	Gram
HTAIS	Hipertensiune indusă de sarcină
i.m.	Intramuscular
i.v.	Intravenos
kg	Kilogram
kgc	Kilogramcorp
mcg	Microgram
mg	Miligram
mil	Milion
min	Minut
ml	Mililitru
mmc	Milimetru cub
OG	Obstetrică-Ginecologie
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
pev	Perfuzie endovenoasă
pic	Picătură
Rgf	Radiografie
RMN	Rezonanţa Magnetică Nucleară
SDRA	Sindrom de detresă respiratorie a adultului
SGB	Streptococul de grup B
tb	Tabletă
TV	Tuşeu vaginal
UE	Uniunea Europeană
UI	Unităţi internaţionale
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)

1 INTRODUCERE

Se defineşte lehuzia fiziologică ca perioada de timp după naştere în care organismul matern îşi revine la starea morfo-fiziologică premergătoare sarcinii. (1)

Au fost stabilite trei etape importante:

- Lehuzia imediată - 24 de ore după periodul IV al naşterii
- Lehuzia propriu-zisă - 7 zile după naştere
- Lehuzia tardivă - de la ziua 7 după naştere până la 6 săptămâni (1)

Patologia puerperală cuprinde toate complicaţiile consecutive stării de lehuzie şi poate fi împărţită în:

1. Patologia infecţioasă - febra puerperală

Definiţie:

Febra puerperală este definită prin temperatură de peste 38 °C, apărută în primele 10 zile de lehuzie (exceptând primele 24 de ore) şi care se menţine minim 48 de ore. (5)

În România, unde mortalitatea maternă se menţine încă ridicată în comparaţie cu ţările din UE, moartea prin infecţie puerperală reprezintă a 2-a, a 3-a cauză de moarte maternă. (5)

2. Boala tromboembolică în lehuzie (abordată în ghidul 04/2007 "Boala tromboembolică în sarcină şi lehuzie")

3. Situaţii particulare:

3.1. Depresia postpartum - un sindrom depresiv (cu diferite grade de intensitate) manifestat prin apatie, astenie, anorexie, tristeţe, insomnie, plâns facil, sentimente de vinovăţie faţă de nou-născut. Există, de asemenea, tendinţa de agravare a unei suferinţe psihiatrice preexistente. (2, 3)

3.2. Hemoragiile uterine în lehuzie (hemoragiile tardive postpartum) pot avea drept cauză o involuţie anormală a zonei de inserţie a placentei, cu retenţie de resturi placentare sau un polip placentar. (4)

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie, pe tema "Lehuzia patologică", este conceput pentru aplicare la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie, pe tema "Lehuzia patologică", precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni, indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor, şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Prezentul ghid clinic se adresează atât medicilor de obstetrică şi ginecologie cât şi personalului din secţiile de obstetrică şi ginecologie - asistente şi moaşe - care au un rol important în menţinerea unei rate scăzute a infecţiilor puerperale, medicilor ATI, medicilor neonatologi, medicilor de familie, pentru un diagnostic şi un tratament corect în cazul patologiei puerperale.

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- scăderea indicelui de mortalitate maternă
- scăderea frecvenţei infecţiilor puerperale la un nivel apropiat de standardele UE
- reducerea incidenţei infecţiilor postoperatorii prin sublinierea unei profilaxii corecte a acestora
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare) - în special în privinţa tratamentelor antibiotice
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice prin integrarea în practica medicală a rezultatelor unor studii care să asigure un management modern al profilaxiei infecţiilor puerperale
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice

- stabilirea unor principii de tratament care să întrunească acordul obstetricienilor şi medicilor ATI în cazurile de sepsis şi şoc septic
- stabilirea unei atitudini corecte, atunci când medicul se confruntă cu febre persistente postpartum
- aducerea în discuţie a rezultatelor unor studii în privinţa tratamentului
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- asigurarea unui sprijin statistic deciziilor medicului/asistentei/moaşei
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluare externă la experţii selectaţi.

Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia, 27 - 30 noiembrie 2008. Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1.

Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul AGREE elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 30 noiembrie 2008.

3.2 Principii

Ghidul clinic "Lehuzia patologică" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:
- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

5.1 Infecţiile vulvo-vagino-perineale

Standard	Medicul trebuie să suspecteze o infecţie vulvo-vagino-perineală la o lehuză care acuză durere perineală, febră, simptomatologie urinară.	C
Argumentare	În caz de retenţie purulentă (nedrenarea plăgii) bolnava prezintă frison şi febră. (2) Datorită durerii perineale bolnava poate prezenta disurie. (2, 4)	IV
Standard	Medicul trebuie să suspecteze o infecţie a plăgii de perineotomie sau episiotomie dacă plaga prezintă: - margini edemaţiate, roşii, indurate, foarte dureroase sau/şi - dehiscenţa plăgii sau/şi - prezintă secreţie seroasă, sanguinolentă sau purulentă - cu sau fără febră	C
Argumentare	Cea mai simplă formă de infecţie locală este dezunirea plăgilor suturate. Marginile plăgii sunt edemaţiate, roşii, indurate, foarte dureroase. La exprimarea plăgii se exteriorizează o secreţie seroasă sau sanguinolentă sau purulentă. În caz de retenţie purulentă (nedrenarea plăgii) bolnava prezintă frison şi febră. (2)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze o fasceită necrozantă când la nivelul plăgii de perineotomie observă: - eritem şi edem dur cu progresie rapidă, flictene sau necroze evidente ale pielii - din plagă se exteriorizează lichid apos murdar sau fetid - leucocitoză importantă (peste 20.000/mmc) - semne de şoc în prezenţa unei celulite a plăgii	C
Argumentare	Fasceita necrozantă începe de obicei ca infecţie, a unei plăgi, care se întinde rapid. Cazurile tipice prezintă eritem şi edem dur cu progresie rapidă (se găsesc dincolo de graniţa normală într-o plagă infectată), ulterior apărând flictene sau necroze evidente ale pielii, leucocitoză importantă. Spontan, la deschiderea sau debridarea plăgii (sub anestezie generală) din plagă se exteriorizează lichid apos murdar uneori brun fetid. Orice pacientă care prezintă şoc septic în prezenţa unei celulite trebuie considerată ca având fasceită necrozantă. (2)	IV

5.2 Infecţiile plăgilor după operaţie cezariană

Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze o infecţie a plăgii parietale, după operaţia cezariană, dacă sunt prezente următoarele semne şi simptome în prezenţa unei involuţii uterine normale şi a unor lohii de aspect normal: (2) - febră - semne inflamatorii prezente la nivelul plăgii - la exprimarea plăgii postoperatorii - secreţie sero-sanguinolentă/purulentă	B
Argumentare	În absenţa unei etiologii uterine a febrei după operaţia cezariană, prezenţa semnelor menţionate orientează diagnosticul spre infecţia plăgii de cezariană. (2)	III
Standard	Medicul trebuie sa indice când suspectează o infecţie a plăgii postoperatorii: - hemoleucogramă - cultură şi antibiogramă din secreţia plăgii - lohiocultură - examen ecografic	E
Argumentare	Investigaţiile orientează atitudinea terapeutică.	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze o fasceită necrozantă când la nivelul plăgii de operaţie cezariană observă: - eritem şi edem dur cu progresie rapidă, flictene sau necroze evidente ale pielii - din plagă se exteriorizează lichid apos murdar sau	C

	fetid - leucocitoză importantă (peste 20.000/mmc) - semne de şoc în prezenţa unei celulite a plăgii postoperatorii	
Argumentare	Fasceita necrozantă începe de obicei ca infecţie a unei plăgi care se întinde rapid. Cazurile tipice prezintă eritem şi edem dur cu progresie rapidă (se găsesc dincolo de graniţa normală într-o plagă infectată), ulterior apărând flictene sau necroze evidente ale pielii, leucocitoză importantă. Spontan sau la deschiderea sau debridarea plăgii (sub anestezie generală), din plagă se exteriorizează lichid apos murdar uneori brun fetid. Orice pacientă prezintă şoc septic în prezenţa unei celulite trebuie considerată ca având fasceită necrozantă. (2)	IV
	5.3 Infecţiile uterine	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze o infecţie uterină la o lehuză care prezintă: - febră, frison, puls accelerat (90 - 100 - 120 bpm) - dureri abdominale - uter subinvoluat sensibil/dureros la mobilizare, lohii modificate	B
Argumentare	Semnele menţionate sunt considerate sugestive pentru o infecţie uterină în lehuzie. (2)	III
Standard	În cazul în care se constată modificarea aspectului normal al lohiilor, medicul trebuie să indice recoltarea de lohii, pentru culturi pe mediu aerob şi anaerob şi să solicite antibiograma.	E
Standard	Medicul trebuie să recomande efectuarea unei hemoleucograme complete în toate cazurile de febră puerperală.	E
Opţiune	Medicul poate opta în infecţiile uterine pentru efectuarea unei hemoculturi.	C
Argumentare	Hemocultura este pozitivă la pacientele cu infecţie uterină în 5 - 24% din cazuri. (1, 9)	IV
Standard	Medicul trebuie să indice un examen ecografic în evaluarea unei infecţii uterine postpartum.	C
Argumentare	Examinarea ecografică poate pune în evidenţă un rest placentar fără a avea însă o sensibilitate deosebită. (13)	IV
	5.4 Infecţiile peri şi parauterine	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze o anexită puerperală la o lehuză cu următorul tablou clinic: - semne de infecţie uterină - dureri în fosele iliace - masă anexială cu contur imprecis - parametre împăstate (2)	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze un flegmon parametrial sau un abces pelvin dacă febra persistă peste 48 - 72 ore de terapie cu antibiotice i.v.	C
Argumentare	În caz de flegmon parametrial sau de abces pelvin, febra persistă peste 48 - 72 ore de terapie cu antibiotice i.v. şi la examenul clinic se decelează o indurare a parametrului sau o masă latero-uterină greu delimitabilă. (4, 10)	IV
Standard	Medicul trebuie să indice hemoleucograma în toate cazurile de infecţie peri/para uterină.	E
Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea examenului ecografic în diagnosticul unei colecţii pelvine.	E
Opţiune	Medicul poate recomanda examenul CT sau RMN pentru a pune în evidenţă un flegmon sau un abces pelvin.	C
Argumentare	Explorarea imagistică CT sau RMN poate arăta cauza unei febre puerperale, în special după operaţia cezariană. (5, 6)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice cultură şi antibiogramă din produsul recoltat dintr-un abces/ flegmon pelvin.	E
Argumentare	Cultura şi antibiograma sunt utile pentru indicarea unui tratament antibiotic cât mai ţintit.	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze pelviperitonita la o lehuză cu următorul tablou clinic: - durere vie, iradiată în pelvis - alterarea stării generale - TV: funduri de sac dureroase, uter dureros la mobilizare, mobilitate redusă a uterului, fluctuenţă a fundului de sac Douglas - în caz de abces pelvian (2)	E
	5.5 Peritonita puerperală	

Standard	Medicul trebuie să suspecteze peritonita puerperală la pacientele cu: - febră - durere abdominală - meteorism - apărare musculară - vărsături - tulburări de tranzit intestinal - semne concomitente de infecţie uterină (2)	E
Standard	Medicul trebuie să indice hemoleucograma în toate cazurile de peritonită puerperală.	E
Argumentare	Hemoleucograma arată mai frecvent leucocitoză dar este de asemenea un marker al capacităţii de răspuns a organismului.	
Opţiune	Medicul poate recomanda examen ecografic, examen radiografic abdominal "pe gol", CT , RMN dacă suspectează o peritonită puerperală.	E
Argumentare	Explorarea imagistică poate arăta cauza unei peritonite puerperale.	
Standard	Medicul trebuie să indice cultură şi antibiogramă din lichidul peritoneal recoltat în cazul unei intervenţii chirurgicale pentru peritonită puerperală.	E
Argumentare	Cultura şi antibiograma sunt utile pentru indicarea unui tratament antibiotic adecvat.	
	5.6 Sepsisul şi şocul septic în lehuzie	
Standard	Medicul trebuie să suspecteze sepsisul în prezenţa următorului tablou clinic în postpartum: - febră nesistematizată - frisoane - alterarea stării generale - semnele implicării diferitelor aparate şi sisteme în sindromul toxico-septic	B
Argumentare	Generalizarea sanguină a infecţiei puerperale prezintă o variabilitate a perioadei de declanşare, de la mai puţin de 24 de ore până la 1 - 2 săptămâni postpartum şi se manifestă prin febră nesistematizată ce poate fi însoţită de frisoane şi de alterarea stării generale, eventual de semnele celorlalte organe afectate şi urmează de obicei unei endometrite puerperale. (7)	III
Standard	Medicul trebuie să recomande la pacienta cu sepsis sau şoc septic în lehuzie: - hemoleucogramă - hemocultură - lohiocultură - cultură şi antibiogramă - de la nivelul abceselor, plăgilor infectate	E
Argumentare	HLG - poate arăta leucocitoză (cel mai frecvent) dar şi leucopenie sau număr normal de leucocite; numărul de trombocite este util în aprecierea riscului de coagulare intravasculară diseminată şi în evaluarea acesteia. Hemocultura - recoltată în frison - poate pune în evidenţă germenii cauzatori ai infecţiei. Lohiocultura - sursa sepsisului este de obicei o infecţie uterină. Cultura şi antibiograma pot ajuta la alegerea antibioticului adecvat.	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să asigure explorarea sistemelor afectate la lehuzele în sepsis/şoc septic: - reno-urinar: debit urinar, uree, creatinină, examen sumar de urină, urocultură - pulmonar: Rgf pulmonară, gaze sanguine - cord: EKG - digestiv: transaminaze, bilirubină - ionogramă - glicemie - coagulostat (timp Quick, timp Howell, APTT, produşi de degradare ai fibrinei) (7)	C
Argumentare	Sepsis şi şocul septic poate afecta toate organele şi sistemele. (7)	IV
Opţiune	Medicul poate să recomande împreună cu medicul ATI în completarea explorărilor: - Ecografie de cord - Cateterism pulmonar	E
Argumentare	Pentru evaluarea completă a sistemului cardiovascular în şoc poate fi necesară o echipă interdisciplinară - obstetrician - medic ATI - cardiolog.	
	5.7 Infecţiile sânului	
Standard	Medicul trebuie să suspecteze o mastită acută în prezenţa următorului tablou clinic în postpartum: - frison - febră (peste 38 °C) - tahicardie asociate cu: - durere locală	C

	- modificarea tegumentelor (eritematoase, infiltrate, împăstate, cu ragade areolomamelonare) - cu sau fără adenopatie axilară	
Argumentare	Semnele menţionate sunt considerate sugestive pentru o mastită acută. (3, 8)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice hemoleucograma completă atunci când suspectează o mastită acută la o lehuză.	E
Argumentare	Hemoleucograma arată cel mai adesea leucocitoză.	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice efectuarea examenului ecografic mamar la o pacientă cu mastită acută, dacă suspectează o evoluţie nefavorabilă (abces).	C
Argumentare	Ecografia completează examenul clinic şi poate fi utilă şi în abordarea unui tratament conservator. (11, 14, 15)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze un abces mamar atunci când nu se remite febra după 48 - 72 ore de terapie cu antibiotice sau se decelează o zonă de fluctuenţă la o lehuză cu mastită acută. (16)	C
Opţiune	Medicul poate opta la o pacientă cu abces mamar, pentru: - Cultură şi antibiogramă din secreţia lactată - RMN, CT	E
Argumentare	Cultura şi antibiograma din secreţia lactată - orientarea tratamentului antibiotic. RMN, CT - pot furniza informaţii importante, în special în abcesele cu localizare atipică.	
	5.8 Depresia postpartum	
Standard	Medicul trebuie să suspecteze depresia postpartum la o lăuză care prezintă astenie, anorexie, tristeţe, insomnie, plâns facil, sentimente de vinovăţie faţă de nou-născut.	C
Argumentare	Majoritatea lehuzelor prezintă simptomele de mai sus pentru o perioadă mai scurtă sau mai lungă (în formele severe săptămâni - luni). O evaluare atentă permite un diagnostic precoce al formelor severe şi o atitudine terapeutică corectă. (3, 12)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să solicite un consult psihiatric dacă pacientele prezintă un episod depresiv mai lung de 72 de ore, prezintă dezinteres faţă de copil, halucinaţii, comportament psihotic.	C
Argumentare	Majoritatea tulburărilor de acest tip sunt cauzate de o boală psihică preexistentă şi necesită tratament psihiatric şi psihoterapie. (3, 12)	IV
	5.9 Hemoragiile tardive postpartum (hemoragiile uterine în lehuzie)	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze existenţa unui rest placentar sau o dehiscenţă a tranşei uterine, la o lăuză care pierde sânge pe cale vaginală, la peste 24 de ore de la naştere.	C
Argumentare	Un rest placentar este o cauză obişnuită de apariţie a sângerării în lehuzie (16). O sângerare pe cale vaginală la o lăuză după operaţie cezariană poate fi cauzată de o dehiscenţă a tranşei uterine.	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să suspecteze existenţa unui polip placentar, la o lăuză care pierde sânge pe cale vaginală în lehuzia tardivă (16).	C
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice efectuarea unui examen ecografic în evaluarea unei sângerări uterine postpartum.	C
Argumentare	Examinarea ecografică poate pune în evidenţă un rest placentar sau un polip placentar fără a avea însă o sensibilitate deosebită. (13)	IV

6 CONDUITĂ

	6.1 Prevenirea infecţiei puerperale	
	6.1.1 Asepsia şi antisepsia	
Standard	Medicul trebuie să respecte asepsia şi antisepsia atât la naşterea prin operaţie cezariană cât şi la naşterea pe cale vaginală.	E
Argumentare	Nerespectarea normelor de asepsie şi antisepsie reprezintă una din cauzele cele mai importante de infecţie puerperală.	
Standard	Medicul trebuie sa consilieze lehuza cu privire la igiena lactaţiei.	E
Argumentare	Educaţia corectă a mamei privind igiena lactaţiei scade riscul de infecţie a sânului.	

6.1.2 Profilaxia cu antibiotice

Standard	Medicul trebuie să indice utilizarea profilaxiei antibiotice preoperatorii la operaţia cezariană.	A
Argumentare	Profilaxia antibiotică preoperatorie a redus substanţial rata infecţiilor puerperale după operaţia cezariană (unele studii arată o reducere cu până la 70 - 80% a endometritei puerperale). S-au observat atât reducerea endometritei cât şi a infecţiilor parietale, atât în cezarienele de urgenţă cât şi în cele elective. (1, 3, 12)	Ib
Opţiune	Medicul poate să folosească în profilaxia antibiotică următoarea schema terapeutică: 2 g beta-lactamină - cefalosporină/penicilină cu spectru larg în doză unică preoperator la toate pacientele: (2) - Ampicillinum 2 g i.v. - Cefazolinum 2 g i.v. sau - Cefuroxinum 1 - 2 g i.v. - Cefotaxinum 1 g i.v.	C
Argumentare	Ampicillinum şi cefalosporinele de generaţia I sunt ideale pentru profilaxia antibiotică, putându-se folosi şi cefalosporine de altă generaţie. (4, 35)	IV
Opţiune	La pacientele alergice la beta-lactamine medicul poate opta pentru: - Metronidazolum 500 mg i.v. sau - Clindamycinum (900 mg) cu sau fără Gentamicinum (1,5 mg/kgc) doză unică (16)	C

6.1.3 Aspecte de Tehnică chirurgicală

Opţiune	Medicul poate opta pentru exteriorizarea uterului din cavitatea peritoneală pentru histerorafie, în timpul operaţiei cezariene.	C
Argumentare	Histerorafia după exteriorizarea uterului din cavitatea peritoneală nu influenţează frecvenţa endometritei puerperale. (2, 5)	IV
Opţiune	Medicul poate opta pentru histerorafia într-un strat sau în două straturi.	C
Argumentare	Între histerorafia într-un strat şi histerorafia în două straturi nu s-a constatat nicio deosebire în ceea ce priveşte frecvenţa infecţiilor puerperale. (5, 6)	IV

6.2 Tratamentul curativ al infecţiilor vulvo-vagino-perineale

Recomandare	Se recomandă ca medicul să asigure scoaterea firelor, debridarea, toaleta locală cu soluţii antiseptice în infecţiile plăgii de epiziotomie, urmată de refacerea perineului când condiţiile locale o permit.	E
Argumentare	Asigurarea unei îngrijiri locale corecte este esenţială pentru o evoluţie favorabilă.	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice terapie cu antibiotice cu spectru larg.	C
Argumentare	Terapia cu antibiotice cu spectru larg s-a dovedit utilă în refacerea precoce a perineului, iar în unele forme nesupurative s-a dovedit suficientă. (2)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să efectueze refacerea perineului după dispariţia semnelor de infecţie.	B
Argumentare	Refacerea precoce are rezultate la fel de bune pe termen lung. (7, 8, 9)	III
Recomandare	Se recomandă ca în fasceita necrozantă medicul să efectueze tratamentul chirurgical cât mai precoce sub: - protecţie antibiotică iar în rupturile perineale de gradul 4 şi - pregătirea tubului digestiv	B
Argumentare	Mortalitatea a fost mult mai mare în cazurile unde intervenţia a întârziat mai mult de 48 de ore. (10, 11)	IIa

6.3 Tratamentul curativ al infecţiilor plăgilor parietale
după operaţie cezariană

Recomandare	Se recomandă medicului să practice deschiderea plăgii parietale cu debridarea şi asigurarea unui drenaj chirurgical corect sub protecţia unui antibiotic cu spectru larg.	E
Argumentare	Asigurarea unei îngrijiri locale corecte este esenţială pentru o evoluţie favorabilă.	
Recomandare	În caz de fasceită necrozantă se recomandă medicului să practice tratamentul chirurgical.	B
Argumentare	Esenţial în succesul tratamentului fasceitei necrozante este diagnosticul precoce, tratamentul chirurgical agresiv cu debridarea plăgii, terapia cu antibiotice şi suportul terapiei intensive. (10, 11)	IIa

Opţiune	Medicul poate opta în cazul în care se suspectează sau se stabileşte diagnosticul de fasceită necrozantă, pentru asocierea de Clindamycinum şi beta-lactamine.	C
Argumentare	Un studiu retrospectiv pe 14 ani arată că pacientele care au primit această combinaţie de antibiotice au avut o evoluţie mai bună. (13)	IV
Opţiune	Medicul poate opta în caz de fasceită necrozantă pentru asocierea aminoglicozide-gentamicinum sau cefalosporine de generaţia III-a şi metronidazolum. (14)	C
Argumentare	Combinaţia aminoglicozide-gentamicinum sau cefalosporine de generaţia III-a şi metronidazolum poate fi recomandată în caz de fasceită necrozantă.	IV
	6.4 Tratamentul curativ al infecţiilor uterine	
Standard	Medicul trebuie să indice tratament antibiotic în toate cazurile suspectate sau confirmate de infecţie uterină.	C
Argumentare	Ameliorarea apare în cazurile de infecţie uterină la 48 - 72 ore după instituirea tratamentului antibiotic. (2)	IV
Opţiune	Medicul poate să indice în cazurile de infecţii uterine: - Antiinflamatorii (30) - Anticoagulante parenterale - antipiretice (30) - efectuarea toaletei vulvo-vaginale (30) - tratament de susţinere (echilibrare hidro-electrolitică, nutriţională) acolo unde este cazul (30) - ocitocice (30)	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice una din următoarele scheme de tratament antibiotic în infecţiile uterine, până la obţinerea antibiogramei care permite tratamentul ţintit etiologic: - Ampicillinum + Gentamicinum - Clindamycinum + Gentamicinum - Clindamycinum + Gentamicinum + Ampicillinum - Clindamycinum + Aztreonamum - Penicilină cu spectru larg - Cefalosporine - Imipenemum + Cilastatinum	B
Argumentare	90% din infecţiile uterine consecutive unei naşteri pe cale vaginală vor răspunde la Ampicillinum + Gentamicinum. (2) În infecţiile uterine după operaţie cezariană este necesară folosirea şi a unui antibiotic cu acţiune pe anaerobi. (2) Regimurile ce includ un antibiotic cu acţiune pe anaerobi penicilinorezistenţi sunt mai bune decât cele care nu includ un asemenea antibiotic. (19) S-a demonstrat că asocierea Clindamycinum + Gentamicinum, asigură cel mai mare procent de succese. Regimurile ce includ un antibiotic cu acţiune pe anaerobi penicilinorezistenţi sunt mai bune decât cele care nu includ un asemenea antibiotic. (19)	IIb
Opţiune	Medicul poate să indice întreaga doză de Gentamicinum într-o singură administrare pe zi.	B
Argumentare	Gentamicinum are aceeaşi eficienţă într-o singură administrare pe zi. (17, 18)	III
Standard	Medicul trebuie să efectueze controlul instrumental uterin pentru evacuarea de resturi membranare/ placentare doar după dispariţia febrei.	C
Argumentare	Golirea cavităţii uterine de resturi placentare şi/sau membranare este indicată numai după ameliorarea fenomenelor inflamatorii, precedată de antibioterapie i.v. (30)	IV
Standard	Medicul trebuie să indice profilaxia antibiotică sau continuarea tratamentului antibiotic deja indicat în cazul controlului instrumental uterin practicat în postpartum.	E
Argumentare	Controlul instrumental postpartum este o manevră invazivă la o lehuză care prezintă infecţie uterină şi necesită protecţie antibiotică.	
Standard	Medicul trebuie să efectueze histerectomia în caz de abcese uterine, endomiometrite parenchimatoase rebele la tratament, gangrenă uterină, infecţie uterină cu dehiscenţa tranşei de cezariană, într-o unitate de nivel II sau III.	C
Argumentare	Medicul trebuie să efectueze histerectomia în aceste situaţii întrucât tratamentul medical este considerat insuficient iar controlul instrumental poate complica boala. (2, 30)	IV
	6.5 Tratamentul curativ al infecţiilor para şi periuterine	
Standard	Medicul trebuie să instituie tratament antibiotic şi	E

	heparinoterapie în toate cazurile de infecţie peri/ para uterină.	
Standard	În cazul unui abces pelvin, pe lângă terapia cu antibiotice, medicul trebuie să efectueze evacuarea abcesului prin: - colpotomie sau - intervenţie chirurgicală cu drenaj larg (2, 40)	E
Recomandare	Se recomandă ca în formele nesupurative de infecţii para şi periuterine, medicul să indice iniţial un tratament conservator (antibiotic, AINS).	B
Argumentare	În majoritatea formelor nesupurative de infecţii para şi periuterine (de ex. forma edematoasă a flegmonului) tratamentul antibiotic, heparinoterapie, AINS, sunt suficiente pentru a îi asigura remisia. (30)	III
Standard	Medicul trebuie să indice în pelviperitonite: - tratament antibiotic şi - tratament de susţinere şi reechilibrare hidro-electrolitică iar în plus în formele abcedate: - intervenţia chirurgicală cu drenaj larg (30)	C
	6.6 Tratamentul curativ al peritonitei puerperale	
Standard	Medicul trebuie să intervină chirurgical imediat ce peritonita a fost diagnosticată şi să practice: - extirparea sursei de infecţie; - aspiraţia/evacuarea lichidului peritoneal infectat; - drenaj al cavităţii abdominale.	C
Argumentare	Excluderea focarului infecţios este un principiu de bază al chirurgiei peritonitelor generalizate. Din lichidul aspirat se va efectua cultură şi antibiogramă. (30)	IV
	6.7 Tratamentul curativ al sepsisului şi şocului septic în lehuzie	
	6.7.1 Suprimarea focarului septic	
Standard	Medicul trebuie să asigure suprimarea focarului septic.	E
Argumentare	Considerăm că suprimarea focarului septic va asigura o evoluţie mai bună a pacientelor prin excluderea sursei de septicemie.	
	6.7.2 Măsuri de terapie intensivă	
Standard	Medicul trebuie să colaboreze cu medicul ATI - în sepsisul sever, pentru instituirea măsurilor de terapie intensivă.	E
	6.7.3 Terapia cu antibiotice	
Standard	Medicul trebuie să indice tratamentul antibiotic conform antibiogramei sau cu spectru larg (până la obţinerea antibiogramei).	E
	6.7.4 Tratamentul antiinflamator	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să nu instituie tratament antiinflamator în sepsis.	A
Argumentare	Nu a fost demonstrat nici un beneficiu al tratamentului antiinflamator în sepsis. (20, 21, 22)	Ib
	6.7.5 Tratamentul anticoagulant	
Opţiune	Medicul poate opta pentru administrarea heparinoterapiei la pacientele cu tulburări de coagulare sepsis/şoc septic numai după consultarea cu medicul de terapie intensivă.	E
	6.8 Infecţiile sânului	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice un antibiotic ce acţionează pe stafilococ sau impus de antibiogramă.	C
Argumentare	Stafilococul este cel mai frecvent sursa infecţiei. (32)	IV
Opţiune	Medicul poate opta în infecţiile sânului pentru: - Oxacilinum - Benzylpenicillinum - Erytromycinum - Cefalosporină iar în caz de rezistenţă: - Vancomycinum	C
Argumentare	Oxacilinum, Benzylpenicillinum, Erytromycinum, cefalosporinele acţionează eficient pe flora obişnuită întâlnită în infecţiile sânului. În caz de rezistenţă se recomandă Vancomycinum. (28, 32)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să practice tratamentul	C

	chirurgical al abcesului mamar diagnosticat.	
Argumentare	Tratamentul chirurgical (incizie în zona de maximă fluctuenţă, debridare, drenaj) este recomandat pentru o evoluţie favorabilă. (23, 32)	IV
Opţiune	Medicul poate opta în cazul abcesului mamar pentru puncţie evacuatorie ghidată ecografic, sub anestezie locală.	B
Argumentare	Eficienţa de 80 - 90% îl recomandă în aceeaşi măsură ca tratamentul chirurgical. (24, 25, 26)	III
Opţiune	Medicul poate să indice alăptarea la ambii sâni în formele nesupurative de mastită.	B
Argumentare	Antibioticoterapia precoce şi continuarea alăptării este suficientă pentru prevenirea abceselor mamare. (31)	III
Recomandare	Se recomandă ca în formele nesupurative de mastită acută, atunci când alăptarea este imposibilă la sânul afectat, medicul să indice alăptarea numai la sânul neafectat, iar sânul afectat să fie golit mecanic (mulgere, pompă).	C
Argumentare	Evacuarea sânului este importantă pentru o evoluţie favorabilă a mastitei. (23)	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice ablactarea pacientelor cu abces mamar.	E
Opţiune	Medicul poate să opteze în ablactarea pacientelor cu mastită acută sau abces mamar pentru: - Bromcriptinum sau - Cabergolinum	E
Argumentare	Bromcriptinum şi Cabergolinum asigură în aceeaşi măsură întreruperea lactaţiei, dar în intervale de timp diferite.	
	6.9 Depresia postpartum	
Recomandare	Se recomandă ca în formele uşoare de depresie, medicul să asigure: - educarea pacientei cu privire la îngrijirea copilului - solicitarea sprijinului familial - psihoterapie	C
Argumentare	Majoritatea pacientelor nu au nevoie de evaluare psihiatrică, ci doar de sprijin psihologic şi de educaţie în privinţa îngrijirii copilului. (33, 34)	IV
Recomandare	Se recomandă ca în depresiile medii şi severe medicul obstetrician să indice efectuarea unui consult psihiatric.	C
Argumentare	O parte din depresiile medii şi severe sunt secundare unei afecţiuni psihice preexistente, făcând necesară evaluarea şi tratamentul psihiatric. (33, 34)	IV
	6.10 Hemoragiile tardive postpartum (hemoragiile uterine în lehuzie)	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice tratament medical cu oxytocinum, methylergometrinum sau prostaglandine.	C
Argumentare	Tratamentul medical este eficient la o parte din cazuri. (23)	IV
Standard	Medicul trebuie să nu indice administrarea de methylergometrinum la lăuzele care prezintă: - hipertensiune indusă de sarcină - eclampsie - hipertensiune preexistentă sarcinii - angină pectorală - boli vasculare obliterante periferice	C
Argumentare	Există riscul accidentelor vasculare hipertensive induse de methylergometrinum la pacientele cu hipertensiune indusă de sarcină, eclampsie sau boli cardiace sau hipertensiune preexistentă sarcinii. (36)	IV
Standard	Medicul trebuie să efectueze controlul uterin instrumental dacă hemoragia este abundentă, tratamentul medical este ineficient sau dacă evaluarea clinică şi ecografică arată prezenţa de resturi placentare sau polip placentar.	C
Argumentare	Controlul instrumental opreşte o hemoragie abundentă şi evacuează resturile placentare sau un polip placentar ce pot întreţine sângerarea. (23)	IV

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

	7.1 Infecţiile vulvo-vagino-perineale	
Standard	Medicul trebuie să efectueze evaluarea zilnică a plăgii de perineotomie/epiziotomie.	E
Argumentare	Monitorizarea evoluţiei plăgii are rolul de a sesiza o evoluţie nefavorabilă.	

Recomandare	Se recomandă medicului să indice efectuarea toaletei locale zilnice la lehuzele cu perineotomie/epiziotomie (minim de 2 ori pe zi şi de câte ori este nevoie). (1)	C
Argumentare	Îngrijirea locală corectă este importantă pentru o evoluţie favorabilă. (1)	IV
	7.2 Infecţiile plăgilor după operaţie cezariană	
Recomandare	Se recomandă medicului să: - efectueze evaluarea zilnică a plăgii parietale - indice până la externare, efectuarea toaletei locale a plăgii	E
Argumentare	Monitorizarea evoluţiei plăgii pentru a sesiza o evoluţie nefavorabilă. Îngrijirea locală corectă este importantă pentru o evoluţie favorabilă.	
Recomandare	Se recomandă medicului să: - indice monitorizarea pulsului şi a curbei febrile a lăuzei - reevalueze oportunitatea administrării antibioticului după obţinerea antibiogramei	E
Argumentare	Pentru a asigura o terapie cu antibiotice corectă.	
	7.3 Infecţiile uterine	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să nu indice continuarea terapiei cu antibiotice pe cale orală după remiterea simptomelor şi semnelor clinice prin terapia parenterală.	A
Argumentare	Absenţa complicaţiilor la pacientele cu risc crescut la care nu s-a suplimentat tratamentul (cu antibiotice pe cale orală) după succesul terapiei cu antibiotice i.v. arată că utilizarea acestuia nu este necesară. (2)	Ib
Recomandare	În cazul persistenţei febrei după 48 - 72 ore de terapie cu antibiotice, se recomandă ca medicul să suspecteze o complicaţie a infecţiei uterine.	C
Argumentare	În 90% din cazuri febra scade după 48 - 72 ore de terapie cu antibiotice. (1)	IV
	7.4 Infecţiile para şi periuterine	
Standard	Medicul trebuie să indice asigurarea unei monitorizări corecte a curbelor biologice şi a drenajului postoperator (în situaţiile în care s-a intervenit chirurgical).	E
Standard	Medicul trebuie să reevalueze oportunitatea antibioticului după obţinerea antibiogramei.	E
	7.5 Peritonita puerperală	
Standard	Medicul trebuie să asigure postoperator în colaborare cu medicul ATI, în peritonita puerperală: - profilaxia şi tratamentul ileusului postoperator - restaurarea echilibrului fluido-coagulant - menţinerea aportului de oxigen - menţinerea unei diureze convenabile - terapia cu antibiotice (3)	E

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul infecţiei puerperale să îşi redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Medicul trebuie să trateze cazurile de infecţie puerperală gravă în spitale de nivel II sau III.	E
Standard	În cazul şocului septic în lehuzie, medicul trebuie să decidă conduita în colaborare cu medicul de anestezie terapie intensivă şi echipă interdisciplinară.	E
Standard	Medicul trebuie să practice intervenţiile chirurgicale la pacientele cu infecţie puerperală numai cu avizul medicului şef de secţie OG.	E
Standard	Toate infecţiile nosocomiale trebuie înregistrate pe formulare standard (existente în spitale) de către medic, şi comunicate lunar către Autoritatea de Sănătate Publică de către personalul desemnat.	E
Standard	În cazurile de endometrită post-partum, practicarea controlului instrumental uterin trebuie efectuată cu aprobarea şefului de secţie.	E
Recomandare	Se recomandă ca secţiile de obstetrică ginecologie să asigure accesul lehuzelor la un psihoterapeut pentru consilierea celor cu depresie post partum.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere
1. Râcă N.: Lehuzia fiziologică: Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 405:414
2. Tiu C.: Bolile neurologice şi sarcina - Afecţiunile medicale asociate sarcinii Ediţia a II-a sub redacţia Radu Vlădăreanu, Editura Infomedica, 2003, 349:374
3. Farrington FP., Ward K.: Normal Labor, Delivery and Puerperium-Danforth's Obstetrics and Gynecology, 8th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 1999, 91:109
4. Cunningham FG.: The Puerperium; Williams Obstetrics, 22nd edition, Mc Graw Hill, 2005; 695:710
5. Luca V.: Infecţia puerperală: Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 686:734

Evaluare şi diagnostic
1. Kankuri E., Kurki T., Carlson P., et al: Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. Acta obstet Gynecol Scand 82:730, 2003
2. Luca V.: Infecţia puerperală: Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 686:734
3. Farrington FP., Ward K.: Normal Labor, Delivery and Puerperium-Danforth's Obstetrics and Gynecology, 8th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 1999, 91:109
4. Cunningham FG.: Puerperal Infection; Williams Obstetrics, 22nd edition, Mc Graw Hill, 2005; 711:724
5. Brown CEL., Dunn DH., Harrell R., Setiawan H., Cunningham FG.: Computed tomography for evaluation of puerperal infection. Surg Gynecol Obstet 172:2, 1991
6. Maldjian C., Adam R., Maldjian J., Smith R.: MRI appearance of the pelvis in the post cesarean-section patient. Magn Reson Imaging 17:223, 1999
7. Schenker JG: Şocul septic; Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 735:766
8. Pricop F., Crauciuc E.: Infecţiile sânului: Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 767:782
9. Cunningham FG., Hauth JC., Strong JD., et al: Infectious morbidity following cesarean section: comparison of two regimens. Obstet Gynecol. 52:656, 1978
10. DePalma RT., Cunningham FG., Levono KJ., et al: Continuing investigation of women at high risk for infection following cesarean delivery; Obstet Gynecol 60:63; 1982
11. Crişan N.: Examenul ecografic al sânilor - Ecografie obstetricală şi ginecologică, Ed. Ştiinţă şi tehnică S.A. 1998; 152:160
12. Tiu C.: Bolile neurologice şi sarcina - Afecţiunile medicale asociate sarcinii Ediţia a II-a sub redacţia Radu Vlădăreanu, Editura Infomedica, 2003, 349:374
13. Richenberg J., Coopenberg P.: Ultrasund of the Uterus - Ultrasonographz in Obstetrics and Gynecology, 4th ed., Saunders 2000, 814:846
14. Karstrup S., Solvin J., Nolsoe CP., Nilsson P., Khattar S., Loren I., Nilsson A., Court-Payen M.: Acute puerperal breast abscesses. US-guided drainage. Radiology 188:807, 1993
15. O'Hara RJ., Dexter SPL., Fox JN.: Conservative management of infective mastitis and breast abcesses after ultrasonographic assessment. Br J Surg 83:1413, 1996
16. Cunningham FG.: The Puerperium; Williams Obstetrics, 22nd edition, Mc Graw Hill, 2005; 695:710

Conduită
1. Chelmov D., Ruehli MS., Huang E.: Prophylactic use of antibiotics for non laboring patients undergoing cesarean delivery with intact membranes: A meta-analysis Am J Obstet Gynecol 184:656, 2001
2. Cunningham FG.: Puerperal Infection; Williams Obstetrics, 22nd edition, Mc Graw Hill, 2005; 711:724
3. Smaill F., Hofmeyr GJ.: Antibiotic prophylaxis for cesarean section Cochrane Library, Chichester, Wiley Issue 1, 2003
4. Hopkis L., Smaill F.: Antibiotic prophylaxis regimens and drugs for cesarean section Cochrane Library, Chichester, Wiley Issue 1, 2003
5. Enkin MW., Wilkinson C.: Single verus two layer suturing forclosing the uterine incision at cesarean section. Cochrane Library, Chichester , Wiley Issue 1, 2002
6. Hauth JC., Owen J., Davis RO.: Transverse uterine incision closure: one versus two layers. Am J Obstet Gynecol, 167:1108, 1992
7. Hauth JC., Gilstrap LC. III, Ward SC., Hankins GDV.: Early repair of an external sphincter ani muscle and rectal mucosal dehiscence. Obstet Gynecol 67:806, 1986
8. Hankins GDV., Hauth JC., Gilstrap LC., Hammond TL., Yeomans ER., Snyder RR.: Early repair of episiotomy dehiscence. Obstet Gynecol 75:48, 1990
9. Ramin SM., Ramus R., Little B., Gilstrap LC.: Early repair of episiotomy dehiscence associated with infection. Am J Obstet Gynecol 167:1104, 1992
10. Gallup DG., Meguiar RV.: Coping with necrotizing fasciitis. Contemp Ob/Gyn 49:38, 2004
11. Urschel JD.: Necrotizing soft tissue infections. Postgrad Med J 75:645, 1999
12. Andrews WW., Hauth JC., Cliver SP., et al: Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for Ureaplasma urealyticum to reduce post cesarean delivery endometritis. Obstet Gynecol 101:1183, 2003

13. Zimbelman J., Palmer A., Todd J.: Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive Streptococcus pyogenes infections. Pediatr Infect Dis J 18:1096, 1999
14. Caruntu AF.: Infecţiile bacteriene necrozante extensive ale ţesuturilor moi, Medicina modernă I/6 1994, 335:336
15. American College of Obstetricians and Gynecologists: Prophylactic antibiotics in labor and delivery, Practice Bulletin No. 47, October 2003
16. Duff P.: Puerperal Endometritis; Gabbe Obstetrics - Normal and Problem Pregnancies, 4th ed.; Churchill Livingstone Inc. 2002; 1303:1305
17. Liu C., Abate B., Reyes M., Gonik B.: Single daily dosing of gentamicin: Pharmacokinetic comparison of two dosing methodologies for postpartum endometritis. Infect Dis Obstet Gynecol 7:133, 1999
18. Livingston JC., Liata E., Rinehart E., et al: Gentamicin and clindamycin therapy in postpartum endometritis. The efficacy of daily dosing versus every dosing 8 hours. Am J Obstet Gynecol 188:149, 2003
19. French LM., Smaill FM.: Antibiotic regimens for endometritis after delivery The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4
20. Sam S., Corbridge TC., Mokhlesi B.: Cortisol levels and mortality in sepsis. Clin Endoccrinol (Oxf) 60:29, 2004
21. Bernard GR., Wheeler AP., Russell JA., Schein R., Summer WR., Steinberg KP., Fulkerson WJ., Wright PE., Christman BW., Dupont WD., Higgins SB., Swindell BB.: The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. N Engl J Med 336:912, 1997
22. Cronin L., Cook DJ., Carlet J., et al: Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-anallysis of the literature. Crt Care Med 23:1430, 1995
23. Cunningham FG.: The Puerperium ; Williams Obstetrics, 22nd edition, Mc Graw Hill, 2005; 695:710
24. Karstrup S,. Solvin J., Nolsoe CP., Nilsson P., Khattar S., Loren I., Nilsson A., Court-Payen M.: Acute puerperal breast abscesses. US-guided drainage. Radiology 188:807, 1993
25. O'Hara RJ., Dexter SPL., Fox JN.: Conservative management of infective mastitis and breast abcesses after ultrasonographic assessment. Br J Surg 83: 1413, 1996
26. Schwarz RJ., Shrestha R.: Needle aspiration of breast abcesses. Am J Surg 182:117, 2001
27. Corey JC., Klebanoff MA., Hauth JC., et al: Metronidazole 18op revent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis N engl J Med, 342:534, 2000
28. American College of Obstetricians and Gynecologists Breast feeding: Maternal and infants aspects, Practice Bulletin No. 258, July 2000
29. Schenker JG.: Şocul septic; Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 735:766
30. Luca V.: Infecţia puerperală; Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 686:734
31. Nyebil JR., Spence MR., Parmley TH.: Sporadic (nonepidemic) puerperal mastitis J Reprod Med 20:97, 1978
32. Pricop F., Crauciuc E.: Infecţiile sânului; Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 767:782
33. Farrington FP., Ward K.: Normal Labor, Delivery and Puerperium-Danforth's Obstetrics and Gynecology, 8th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 1999, 91:109
34. Tiu C.: Bolile neurologice şi sarcina - Afecţiunile medicale asociate sarcinii, Ediţia a II-a sub redacţia Radu Vlădăreanu, Editura Infomedica, 2003, 349:374
35. Scott JR.: Cesarean Delivery, Danforth's Obstetrics and Gynecology, 8th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 1999, 457 - 470
36. Allan J. Jacobs "Causes and treatment of postpartum hemorrhage", 2006 UpToDate, pag. 1 - 13

Urmărire şi monitorizare

1. Cunningham FG.: Puerperal Infection; Williams Obstetrics, 22nd edition, Mc Graw Hill, 2005; 711:724
2. Dinsmoor MJ., Newton ER., Gibbs RS.: A randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral antibiotic therapy following intravenous antibiotic therapy for postpartum endometritis. Obstet Gynecol 77:60, 1991
3. Luca V.: Infecţia puerperală; Tratat de obstetrică (sub redacţia prof. dr. Ioan Munteanu); Editura Academiei Române; 2000; 686:734

ANEXE

18.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
18.2. Medicamentele folosite în lehuzia patologică

18.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.

Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

18.2 Medicamente utilizate în lehuzia patologică

Numele medicamentului	Cabergolinum
Indicaţii	Prevenirea sau suprimarea lactaţiei. tb de 500 mg
Doza pentru adulţi	Prevenirea lactaţiei: Doză unică (2 tablete în prima zi după naştere). Suprimarea lactaţiei: 1/2 tabletă la fiecare 12 ore timp de 2 zile.
Contraindicaţii	Cabergolinum nu va fi administrat la persoane care au prezentat reacţii neobişnuite sau alergice la cabergolinum sau orice alt derivat alcaloid de ergot. Este contraindicat la pacientele cu insuficienţă hepatică şi cu sarcină toxică. Nu se va administra cabergolinum în acelaşi timp cu medicamente antipsihotice sau la femei cu psihoză post-partum.
Interacţiuni	Există medicamente (ca antiemetice, antihipertensive, psihotrope şi antibiotice macrolide, cum este eritromycinum) care pot afecta activitatea şi tolerabilitatea cabergolinum-ului.
Sarcină	Categoria C - nu există studii pe animale sau subiecţi umani care să arate efectele negative ale medicamentului. Deoarece medicamentul are un timp de înjumătăţire lung, odată ce s-au obţinut cicluri ovulatorii regulate, se recomandă ca pacientele ce doresc să rămână însărcinate, să întrerupă tratamentul cu o lună înainte de concepţie pentru a preveni expunerea fetală la medicament.
Atenţie	În caz de administrare accidentală a unei doze foarte mari, pot apărea reacţii adverse intense cum ar fi: greaţa, voma, tulburări gastrice, hipotensiune sau confuzie, psihoză sau halucinaţii.

Numele medicamentului	Bromocriptinum
Indicaţii	Inhibiţia lactaţiei - prevenirea sau suprimarea lactaţiei postpartum din motive medicale; prevenirea lactaţiei postabortum; congestia sânilor postpartum; mastita post-partum incipientă. Cp de 2,5 mg
Doza pentru adulţi	Inhibiţia lactaţiei: 2,5 mg de două ori pe zi la micul dejun și la cină, timp de 14 zile. Congestia sânilor post-partum: Doză unică de 2,5 mg; poate fi repetată după 6 - 12 ore fără riscul de a produce suprimarea nedorită a lactaţiei. Mastită puerperală incipientă: Aceleași doze ca și pentru inhibarea lactaţiei.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate la bromocriptină sau la alţi alcaloizi ai ergotului. Hipertensiune în timpul sarcinii sau perinatal Bromocriptinum nu trebuie administrat postpartum femeilor cu hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică sau cu manifestări și/sau antecedente de tulburare psihotică majoră.
Interacţiuni	Administrarea concomitentă de eritromycinum sau josamicinum poate crește concentrația plasmatică a bromocriptinei.
Sarcină	Categoria C - nu există studii pe animale sau subiecţi umani care să arate efectele negative ale medicamentului.
Atenţie	În cazuri rare (aproximativ o femeie din 100.000 tratate postpartum cu Bromocriptinum pentru prevenirea lactaţiei) au fost descrise reacţii adverse severe între care hipertensiune, infarct miocardic, convulsii, accidente vasculare cerebrale și tulburări psihotice. La unele paciente, criza convulsivă sau accidentul vascular cerebral au fost precedate de cefalee severă și/sau tulburări tranzitorii de vedere.

Numele medicamentului	Benzylpenicillinum
Indicaţii	Infecţii cu coci gram-pozitivi și gram-negativi, bacili gram pozitivi, spirochete și leptospire
Doza pentru adulţi	Injectabil intramuscular 1,2 - 2,4 mil. UI/zi Perfuzie 6 mil. UI/6 ore (corioamniotită)
Contraindicaţii	Reacţii alergice anterioare (urticarie, edem angioneurotic, inflamaţii articulare, șoc anafilactic)
Interacţiuni	Probenecidum-ul îi poate crește efectele
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile Traversează cu ușurinţă bariera fetoplacentară
Atenţie	Prudenţă în cazul disfuncţiilor renale Administrarea i.v. poate dezvolta tromboflebită

Numele medicamentului	Vancomycinum
Indicaţii	Antibioticul de elecţie pentru pacientele alergice la Benzylpenicillinum Endocardita streptococică Endocardita bacteriană stafilococică rezistentă la meticilinum Infecţii cu gram-pozitivi rezistenţi la betalactam
Doza pentru adulţi	30 mg/kg i.v./zi în 4 doze A nu se depăși 2 g/zi decât dacă nivelul seric este monitorizat și doza este ajustată pentru atingerea nivelului maxim de 30 - 45 mcg/ml după 1 oră de la terminarea perfuziei
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Eritem și reacţii anafilactice pot apărea atunci când se administrează cu agenţi anestezici Administrată simultan cu aminoglicozide, poate crește riscul de toxicitate renală
Sarcină	Categoria C - nu există studii pe animale sau subiecţi umani care să arate efectele negative ale medicamentului.
Atenţie	Precauţie în disfuncţiile renale și neutropenie

	Hipotensiune la administrarea rapidă Doza trebuie administrată în decurs de 2 ore în pev.

Numele medicamentului	Gentamicinum
Indicaţii	Infecţii grave cu germeni rezistenţi la alte antibiotice (meningite, endocardite, urinare) produse în special de piocianic, stafilococ, proteus, E. coli
Doza pentru adulţi	1,5 mg/kg (calculat pe baza greutăţii ideale) i.v.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită; insuficienţa renală
Interacţiuni	Administrarea cu alte aminoglicozide, cefalosporine, peniciline, şi amfotericinum B poate creşte toxicitatea renală Aminoglicozidele măresc efectele agenţilor blocanţi muscular Co-administrarea cu diuretice poate creşte ototoxicitatea aminoglicozidelor; pot apărea pierderi ireversibile ale auzului, de diverse grade (trebuie monitorizat regulat)
Sarcină	Categoria C - nu există studii pe animale sau subiecţi umani care să arate efectul negativ al medicamentului
Atenţie	Nu este indicată pentru terapie pe termen lung. Precauţie în disfuncţiile renale, miastenia gravis, hipocalcemie şi condiţii care scad transmisia neuro-musculară. Nivelul maxim admis este de 10 mcg/ml. Administrarea în doza unică zilnică nu este recomandată; dozele trebuie calculate pe baza greutăţii corporale ideale, nu pe baza greutăţii reale a pacientelor obeze.

Numele medicamentului	Ampicillinum
Indicaţii	Infecţii genito-urinare (infecţii gonococice, endometrite) Preoperator în profilaxia infecţiei Endocardita bacteriană
Doza pentru adulţi	2 g i.v./zi (500 mg/6 ore)
Contraindicaţii	Hipersensibilitate cunoscută
Interacţiuni	Poate diminua efectele contraceptivelor orale
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Doza trebuie ajustată în cazul disfuncţiilor renale

Numele medicamentului	Cefazolinum - cefalosporina de generaţia I
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree, septicemie, profilaxia infecţiilor chirurgicale
Doza pentru adulţi	2 g i.v.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată
Interacţiuni	Probenecidum-ul îi prelungeşte efectele Co-administrarea cu aminoglicozide poate creşte toxicitatea renală Poate produce rezultate pozitive false pentru testul glucozei urinare
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Doza trebuie ajustată în cazul insuficienţei renale Pot apărea suprainfecţii şi rezistenţă bacteriană în cazul tratamentului prelungit sau repetat

Numele medicamentului	Cefuroxinum - cefalosporina de generaţia a II-a
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree, septicemie, profilaxia infecţiilor chirurgicale
Doza pentru adulţi	0,75 - 1,5 g i.m./i.v. la interval de 6 - 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la cefalosporine
Interacţiuni	Atenţie în cazul asocierii cu antiacide, blocante H1,

	antibiotice bacteriostatice, antibiotice aminoglicozidice, diuretice cu acţiune intensă
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Co-administrarea de aminoglicozide sau diuretice poate creşte toxicitatea renală

Numele medicamentului	Cefotaxinum - cefalosporină de generaţia a III-a
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree, septicemie, profilaxia infecţiilor chirurgicale
Doza pentru adulţi	1 - 2 g i.m./i.v. la interval de 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate documentată la cefalosporine
Interacţiuni	Nu se va asocia cu alte medicamente nefrotoxice
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Precauţie la pacientele cu hipersensibilitate la betalactamine, insuficienţă renală, colită pseudomembranoasă.

Numele medicamentului	Clindamycinum
Indicaţii	Inhibă majoritatea bacteriilor gram-pozitiv şi bacteriile anaerobe Acţiune bactericidă pe tulpini de Bacteroides şi alţi germeni anaerobi Acţiune intensă pe stafilococi
Doza pentru adulţi	600 - 900 mg i.v. la 8 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate cunoscută Colită ulceroasă Insuficienţă hepatică
Interacţiuni	Precauţie în cazul asocierii cu blocante neuromusculare (accentuează efectul) Poate determina colită pseudo-membranoasă
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Poate determina colită pseudo-membranoasă Poate determina selecţia de colonii rezistente (Clostridium difficile) Se recomandă doze mai mici la pacientele cu disfuncţie hepatică

Numele medicamentului	Metronidazolum
Indicaţii	Stări septice grave datorate anaerobilor, cu sau fără asocierea altor germeni (septicemii postabortum, abces cerebral, pneumonie necrozantă, osteomielită, abces pelvin, peritonită, infecţii postintervenţii chirurgicale etc.). Profilactic: în profilaxia preoperatorie la pacienţii cu risc crescut de infecţie cu germeni anaerobi.
Doza pentru adulţi	500 mg i.v. la 6 ore
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Consumul concomitent de alcool poate genera reacţii tip disulfiram Poate accentua efectul anticoagulantelor, litiului, phenytoinum
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Prudenţă la pacientele cu insuficienţă hepatică Poate determina convulsii, neuropatii periferice

Numele medicamentului	Erythromycinum
Indicaţii	Spectrul antimicrobian este asemănător celui al Benzylpenicillinum, cuprinzând şi stafilococul secretor de penicilinază.
Doza pentru adulţi	Doza terapeutică uzuală este de 250 mg la 6 ore.

Contraindicaţii	Hipersensibilitate la Eritromycinum. Afecţiuni hepatice. Infecţii cu germeni rezistenţi la macrolide.
Interacţiuni	Se recomandă prudenţă sau se evită, după caz, administrarea concomitentă cu: terfenadină, probenecidum, lincomicinum şi clindamicinum în infecţii cu germeni rezistenţi la eritromycinum, teofilinum, digoxinum, anticoagulante orale, dihidroergotamine, triazolamum şi midazolamum, medicamente metabolizate de către sistemul citocrom P-450.
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Deoarece eritromicinum este excretată în principal la nivelul ficatului, se recomandă precauţie în administrarea antibioticului la pacienţii cu tulburări hepatice.

Numele medicamentului	Oxacillinum
Indicaţii	Infecţii cu stafilococi penicilinorezistenţi. Infecţii mixte cu stafilococi rezistenţi şi cu alţi germeni penicilinosensibili.
Doza pentru adulţi	250 mg - 500 mg la fiecare 4 - 6 ore
Contraindicaţii	La bolnavi cu antecedente de alergie la alte peniciline.
Interacţiuni	Cu antiacide per os şi cărbune activat: scade absorbţia digestivă, cu scăderea efectului antibioticului. Trebuie respectat un interval de minim 2 ore între priza celor două medicamente. Cu macrolide, cloramfenicolum, tetracyclinum, sulfamide antiinfecţioase: există un antagonism între acţiunea bacteriostatică a primelor, care opreşte diviziunea bacteriană şi cea bactericidă a oxacilinei, care acţionează bactericid doar asupra germenilor în diviziune. Această asociere trebuie evitată.
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile Oxacilina traversează placenta şi trece în laptele matern. Se va administra cu prudenţă şi doar în caz de strictă necesitate la femeia însărcinată, deşi studiile de reproducere la animale nu au demonstrat risc fetal sau teratogenic.
Atenţie	Utilizarea prelungită a penicilinei, ca şi a altor antibiotice, poate duce la dezvoltarea microorganismelor nesusceptibile, incluzând fungi, ceea ce necesită măsuri terapeutice imediate.

Numele medicamentului	Aztreonamum
Indicaţii	Infecţii obstetricale şi ginecologice, gonoree
Doza pentru adulţi	0,5 - 2 g i.v./i.m. la intervale de 8 - 12 ore, maxim 8 g/24 ore.
Contraindicaţii	Hipersensibilitate dovedită
Interacţiuni	Nu sunt menţionate
Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Precauţie la pacientele cu insuficienţă renală

Numele medicamentului	Clorhexidinum
Indicaţii	Soluţie de detergent de culoare roşie, conţinând 4% clorhexidinum gluconat preparat antimicrobian pentru dezinfecţia pre-operatorie a mâinilor în serviciile de chirurgie, pentru spălarea mâinilor în cabinetele şi oficiile medicale şi pentru dezinfecţia pre- şi post-operatorie a tegumentelor pacienţilor în cazul intervenţiilor chirurgicale.
Doza pentru adulţi	25 ml (cantitatea medie)
Contraindicaţii	Antecedente reacţii de hipersensibilitate la clorhexidinum
Interacţiuni	Nu sunt menţionate.

Sarcină	Categoria B - De obicei sigură, dar avantajele trebuie să contrabalanseze riscurile
Atenţie	Indicat numai pentru uz extern. Se vor feri ochii. Dacă soluţia de clorhexidinum vine în contact cu globul ocular, acesta trebuie spălat cu apă din abundenţă cât mai rapid.

Numele medicamentului	Polyvidonum
Indicaţii	Dezinfecţia pielii şi mucoaselor înainte de injecţii, puncţii, biopsii, transfuzii, perfuzii; dezinfecţia preoperatorie a pielii şi mucoaselor; tratamentul plăgilor aseptice; tratamentul infecţiilor cutanate bacteriene şi fungice; dezinfecţia preoperatorie corporală totală sau parţială (băi dezinfectante).
Doza pentru adulţi	Soluţia poate fi folosită ca atare, nediluată, sau în diluţie 1/10 în funcţie de aplicaţie; (în forma nediluată când se urmăreşte o asepsie perfectă, cu o expunere de 1 - 2 minute). Pentru tratamentul rănilor, arsurilor, infecţiilor cutanate şi ale mucoaselor, în diluţie 1/10; pentru băile preoperatorii în diluţie 1/100 (expunere uniformă timp de cel puţin 2 minute, apoi spălare cu apă caldă).
Contraindicaţii	Sensibilitatea la iod; patologia tiroidiană, dermatită herpetiformă, înainte de tratamente cu iod radioactiv; insuficienţa renală gravă; tratamentul copiilor prematuri şi al nou născuţilor, gravidelor după a treia lună de sarcină şi în timpul lactaţiei (eventual numai după o evaluare medicală individuală şi sub control continuu).
Interacţiuni	Este contraindicată folosirea concomitentă a dezinfectantelor pe bază de mercur.
Sarcină	Categoria X - contraindicat după a treia lună de sarcină şi în timpul lactaţiei (eventual numai după o evaluare medicală individuală şi sub control continuu).
Atenţie	Datorită anumitor cazuri de sensibilitate, se recomandă testarea produsului înainte.

Numele medicamentului	Imipenemum + cilastatinum
Indicaţii	Activitatea împotriva unui spectru neobişnuit de larg de patogeni îl face deosebit de util în tratamentul infecţiilor polimicrobiene şi mixte cu agenţi aerobi/anaerobi, precum şi în tratamentul iniţial, înainte de identificarea agenţilor etiologici microbieni. Este indicat pentru tratamentul următoarelor infecţii cauzate de microorganisme sensibile: infecţii abdominale, infecţii ale căilor respiratorii inferioare; infecţii ginecologice, septicemii; infecţii ale tractului genitourinar; infecţii ale oaselor şi articulaţiilor; infecţii ale pielii şi ţesuturilor moi; endocardite. Imipenemum + cilastatinum este indicat pentru tratamentul infecţiilor mixte cauzate de tipuri sensibile de bacterii aerobe şi anaerobe. Majoritatea acestor infecţii sunt legate de contaminarea cu floră fecală, floră vaginală, floră cutanată sau floră bucală. Este de asemenea indicat pentru prevenirea anumitor infecţii postoperatorii la pacienţii supuşi unor proceduri chirurgicale cu timp septic sau cu potenţial de contaminare (septic) sau atunci când apariţia unor infecţii postoperatorii ar fi foarte gravă. Cutii cu 5 flacoane, fiecare flacon conţinând 500 mg imipenem şi 500 mg cilastatin sodic.
Doza pentru adulţi	Doza zilnică trebuie stabilită pe baza tipului şi/sau gravităţii infecţiei şi se va administra în doze egale, luându-se în considerare gradul sensibilităţii germenelui(ilor) patogen(i), funcţia renală şi greutatea corporală. Majoritatea infecţiilor răspund la o doză zilnică de 1 - 2 g, administrată i.v. divizat în 3 - 4 doze. Pentru tratamentul infecţiilor de gravitate medie se poate folosi de asemenea un regim de administrare de 1 g de două ori pe zi. În infecţii datorate unor germeni mai puţin sensibili, doza zilnică poate fi crescută până la maximum 4 g/zi sau 50 mg/kg/zi, alegând valoarea mai mică. Fiecare doză mai mică sau egală cu 500 mg trebuie administrată în perfuzie intravenoasă cu durata de 20 până la 30 de minute. Fiecare doză mai mare de 500 mg trebuie administrată în perfuzie cu durata de 40 până la 60 de minute. La pacientele la care apare

	greață în timpul administrării, debitul perfuziei poate fi redus.
Contraindicații	Hipersensibilitate la oricare dintre componentele acestui produs.
Interacțiuni	La asocierea cu ganciclovirum au fost raportate crize de convulsii generalizate. Aceste medicamente nu vor fi administrate concomitent decât dacă beneficiile terapiei depășesc riscurile asocierii.
Sarcină	Categoria C - Utilizarea în sarcină: Nu există studii adecvate, bine controlate, despre utilizarea la femeile gravide. Imipenemum + cilastatinum trebuie folosit în sarcină numai dacă beneficiile terapiei justifică riscul afectării potențiale a fătului. Mame care alăptează: imipenemum a fost pus în evidență în laptele matern. Dacă utilizarea este considerată esențială, pacienta trebuie să întrerupă alăptarea.
Atenție	Există unele date clinice și de laborator care susțin o hipersensibilitate încrucișată parțială între imipenemum + cilastatimum și alte antibiotice - lactamice: peniciline și cefalosporine. Pentru majoritatea antibioticelor - lactamice au fost raportate reacții severe (inclusiv șoc anafilactic). Dozele trebuie reajustate la pacientele cu insuficiență renală.

Numele medicamentului	Oxytocinum
Indicații	Produce contracții ritmice ale uterului gravid, cu efect progresiv pe măsura creșterii vârstei gestaționale și a apariției de receptori ocitocici la nivelul uterului. În doze mici determină creșterea frecvenței și intensității contracțiilor uterine; în doze mari determină contractura tetanică a uterului; vasopresor și antidiuretic. f de 2 ml/2 UI sau 1 ml/5 UI
Doza pentru adulți	Inițial p.e.v. 1 - 2 mUI/min, se crește cu 1 - 2 mUI/min la fiecare 30 min până la contractilitate uterină adecvată sau maxim 20 mUI/min (10 UI la 1000 ml soluție cristaloidă); administrare în travaliu doar în p.e.v.! 2 UI i.v. = doza administrată pentru dirijarea periodului III 2 UI i.v. = doza administrată profilactic pacientei cu antecedente de hemoragie în delivrență sau cu factori de risc pentru hemoragie în periodul III sau IV sau HGP 3 - 4, dacă se efectuează control uterin 2 UI i.v. = doza administrată în periodul IV 10 UI (5 f de 2 U.I. sau 2 f de 5 U.I.) în p.e.v. 1000 ml glucoză 5% în ritm de 10 - 15 pic/min timp de 4 ore dacă există un risc major de hemoragie în postpartum 10 UI în p.e.v. 500 ml ser fiziologic în ritm de 10 - 20 pic/min timp de 4 ore dacă există atonie uterină 10 UI i.m. = doza în postpartum în caz de atonie uterină și colaps circulator
Contraindicații	Hipersensibilitate documentată, HTAIS severă, hiperdinamică uterină, prezentații distocice, travalii în care nașterea pe cale vaginală trebuie evitată (neoplasm cervical, prolabare de cordon, placenta praevia totală, vase praevia).
Interacțiuni	Crește efectul hipertensiv al simpatomimeticelor.
Sarcină	Categoria X - contraindicat în sarcină; precauție în alăptare
Atenție	Risc de hipotensiune, aritmii, stop cardiac la injectare bolus; intoxicație cu apă la aport oral hidric; monitorizare fetală.

Numele medicamentului	Methylergometrinum
Indicații	Alcaloid care produce contracția tetanică a uterului; fiole de 1 ml/ 0.2 mg.
Doza pentru adulți	0.2 ml i.v. = doza administrată pentru dirijarea periodului III 0.2 ml i.m. = doza administrată în primul minut în postpartum În hipotonia uterină: 0.2 ml i.v. lent (efectul apare în 10 secunde), repetabilă la 30 min, sau 0.2 ml diluat în 500 ml ser fiziologic și administrat în debitul necesar efectului uterotonic, sau 0.2 ml i.m. (efectul apare în 7 min)

	0.2 ml intracervical în caz de atonie uterină şi colaps circulator
Contraindicaţii	Conform textului ghidului
Interacţiuni	Nu se asociază cu vasoconstrictoarele.
Sarcină	Categoria X - contraindicat în sarcină şi travaliu până la degajarea umărului
Atenţie	Efecte secundare: dozele mari pot provoca greaţă, vomă, dureri pelvine, hipertensiune arterială trecătoare; injectarea intravenoasă rapidă (în mai puţin de 1 minut) poate fi cauză de hipertensiune arterială bruscă (chiar de accidente cerebro-vasculare), parestezii, ameţeli, cefalee, tinitus, palpitaţii, dureri precordiale, dispnee, sudoraţie; rareori erupţii cutanate.

ANEXA 19

Cancerul ovarian

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Screening
5.2 Diagnostic, bilanţ pre-terapeutic şi stadializare
6 Conduită
6.1 Tratamentul cancerului de ovar
6.2 Categorii speciale ale tratamentului cancerului ovarian
6.2.1 Tratamentul cancerului de ovar la pacientele care doresc păstrarea fertilităţii
6.2.2 Cancerul ovarian diagnosticat în timpul sarcinii
6.2.3 Tratamentul cancerului de ovar diagnosticat postoperator (anatomo-patologic)
6.3 Tratamentul cancerului ovarian recidivat
7 Urmărire şi monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
19.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
19.2 Stadializarea FIGO a cancerului primar ovarian (1987)
19.3 Scorul RMI (2)
19.4 Variabile prognostice în cancerul epitelial ovarian precoce (1)
19.5 Clasificarea histologică OMS a tumorilor ovariene (2003) (3)

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientei, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
Profesor Dr. Gh. Peltecu, preşedinte
Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar
Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
Profesor Dr. V. Tica, preşedinte
Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
Profesor Dr. G. Bănceanu, preşedinte
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor
Dr. Florin Paul Popescu - Ilioniu

Membri
Profesor Dr. Gabriel Bănceanu
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Nicolae Ghilezan
Profesor Dr. Viorica Nagy
Conferenţiar Dr. Alin Rancea

Abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
APTT	Timpul de tromboplastină parţial activată
BRCA	Breast Cancer gene
CA 125	Cancer antigen 125
CO	Contraceptive orale
cm	Centimetri
HLG	Hemoleucograma
HP	Histo-patologic
INR	International Normalised Ratio
iv	Intravenos
l	Litri
mp	Metri pătraţi
mg	Miligrame
min	Minut
ml	Mililitri
mm	Milimetri
mm^3	Milimetri cubi
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
ORL	Otorinolaringologie
RMI	(The) Risk of Malignancy Index (Indexul riscului de malignitate)
RMN	Rezonanţă magnetică nucleară
TC	Tomografie computerizată
TQ	Timpul Quick
TS	Timpul de sângerare
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)
U/ml	Unităţi per mililitru

1 INTRODUCERE

Cancerul ovarian se află pe locul 7 ca incidenţă a tumorilor maligne ce pot să apară la sexul feminin şi survine cu incidenţă maximă între 40 şi 65 de ani. Riscul său de apariţie pe parcursul vieţii unei femei este de 1,4 - 1,8%, cu o incidenţă anuală de aprox. 57,3/100.000 femei care ating vârsta de 75 - 79 de ani, reprezentând a cincea cauză de deces feminin prin cancer. Rata de supravieţuire la 5 ani pentru toate stadiile este cuprinsă între 35 - 38%. (1)

În SUA, cancerul de ovar ocupă locul 5 ca şi cauză de mortalitate prin cancer la femei şi locul 1 ca şi cauză de mortalitate în rândul cancerelor ginecologice. Cancerul ovarian este al doilea ca frecvenţă în rândul cancerelor ginecologice. (1)

În România, cancerul ovarian se află pe locul 5 în categoria cancerelor feminine, după cancerul de sân, cel al colului uterin, colo-rectal şi pulmonar. Incidenţa sa este de 4% în rândul cancerelor femeii, iar supravieţuirea la 5 ani depinde de stadiul bolii în momentul diagnosticului, variind între 50 - 55%. (2)

Incidenţa cancerului ovarian este mai crescută la:

- Nulipare
- Primipare în vârstă
- Femeile cu istoric familial sugestiv pentru cancerul de ovar

Au fost identificaţi şi o serie de factori protectori pentru cancerul de ovar:

- Folosirea CO
- Multiparitatea
- Ligatură tubară
- Tratamentul cu progestative
- Alăptarea

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema cancerului ovarian este conceput pentru aplicare la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema cancerului ovarian precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectată de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor, şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza managementul cancerului ovarian, pentru a creşte numărul cazurilor de neoplasm depistate în stadii incipiente, vindecabile, în detrimentul cazurilor avansate, invazive.

Prezentul ghid clinic pentru cancerul ovarian se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicină de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) ce se confruntă cu problematica cancerului ovarian.

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea

procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei, a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi.

Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia, în perioada 27 - 30 noiembrie 2008. Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 30 noiembrie 2008.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema "Cancerul ovarian" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                    5.1 Screening

Recomandare       | Se recomandă medicului să nu practice screening-ul de   A
                  | rutină pentru depistarea cancerului ovarian.
Argumentare         Studiile clinice au demonstrat că screeningul (prin   | Ib
                    examen clinic, ecografie transvaginală sau CA 125) nu |
                    este util în depistarea precoce a cancerului ovarian  |
                    decât în cazurile cu risc crescut (istoric familial). |
                    (3 - 5)                                               |

                    5.2 Diagnostic, bilanţ pre-terapeutic şi stadializare

Standard          | În cazul descoperirii unei formaţiuni tumorale          B
                  | suspecte la nivelul pelvisului, medicul trebuie să
                  | indice efectuarea unei examinări ecografice
                  | transvaginale, cu examen Doppler color.
Argumentare         Ecografia transvaginală are acurateţe mai mare decât  | IIa
                    cea abdominală (6 - 9) şi examinarea Doppler creşte   |
                    specificitatea examenului ecografic pentru            |
                    identificarea unei tumori maligne ovariene. (10, 11)  |

Standard          | În cazul suspiciunii ecografice de cancer ovarian,      B
                  | medicul trebuie să indice determinarea CA 125.
Argumentare         CA 125 este crescut în 80% din cancerele de ovar în   | IIb
                    stadii avansate şi în 50% în stadiul I. CA 125 este   |
                    mai util însă pentru monitorizarea post-terapeutică.  |
                    (12 - 16)                                             |

Standard          | În cazul diagnosticării unei mase tumorale ovariene     E
                  | suspecte, medicul trebuie să calculeze RMI. Dacă
```

	RMI > 200 (vezi anexa 4), pacienta trebuie să fie îndrumată spre un centru cu experienţă în conduita legată de cancerul ovarian. (17 - 21)	
Standard	Medicul trebuie să indice ca bilanţul pre-terapeutic al pacientei să cuprindă ca investigaţii minime obligatorii: - radioscopia pulmonară - ecografia hepatică - electrocardiograma - analize de laborator: HLG completă, teste de coagulare (TQ, INR, APTT, TS), CA 125, transaminaze, bilirubină, creatinină, uree	B
Argumentare	Aceste investigaţii sunt utile pentru determinarea unor eventuale metastaze, dar şi a statusului biologic al pacientei. (22)	IIa
Opţiune	În funcţie de simptomatologie, medicul poate solicita medicului de specialitate imagistică efectuarea TC, RMN, scintigrafia osoasă, colonoscopia.	B
Argumentare	Aceste investigaţii sunt utile în evidenţierea unor metastaze şi pentru aprecierea corectă a extensiei bolii. (23)	III
Standard	Medicul trebuie să efectueze examenul senologic al pacientei.	B
Argumentare	Tumora ovariană poate să fie o metastază a unui cancer mamar. (24)	IIb
Standard	La descoperirea unei formaţiuni tumorale mamare medicul trebuie să solicite medicului de specialitate imagistică efectuarea unei mamografii bilaterale.	B
Argumentare	Este relativ frecventă asocierea cancerului mamar cu cel ovarian în mutaţiile genetice BRCA1 şi BRCA2. (25 - 28)	Ib
Standard	Pentru a stadializa cancerul de ovar, medicul trebuie să practice laparotomia exploratorie.	B
Argumentare	Explorarea chirurgicală trebuie să fie minuţioasă pentru stadializarea corectă a cancerului de ovar. Tratamentul depinde de stadiul clinic. (29)	IIa
Standard	Pentru certitudinea diagnosticului de cancer ovarian, medicul trebuie să practice laparotomia exploratorie printr-o incizie mediană.	B
Argumentare	Diagnosticul de cancer este un diagnostic anatomo-patologic. (29) Incizia mediană oferă un acces larg. (55 - 57)	IIa
Standard	Odată stabilit diagnosticul intraoperator de cancer ovarian prin examen histopatologic extemporaneu, medicul trebuie să realizeze stadializarea chirurgicală prin: - citologie din lavaj peritoneal/ascită - biopsii peritoneale (fundurile de sac Douglas, preuterin, firide parietocolice, diafragm) - limfadenectomie pelvină - biopsie ganglionară lomboaortică - omentectomie	B
Argumentare	Stadializarea chirurgicală este factor prognostic şi terapeutic (29).	IIa

6 CONDUITĂ

6.1 Tratamentul cancerului de ovar

Recomandare	Se recomandă ca medicul ginecolog oncolog sau chirurg oncolog să efectueze tratamentul chirurgical al cancerului ovarian suspectat preoperator.	A
Argumentare	Şansele de vindecare ale pacientei depind de corectitudinea stadializării şi a tratamentului iniţial. (1 - 14)	Ia
Recomandare	Se recomandă medicului care nu are supraspecializare în oncologie şi care depistează intraoperator un cancer de ovar, să stabilească diagnosticul de certitudine prin examen HP şi să îndrume pacienta către un centru de specialitate.	E
Standard	Preoperator, medicul trebuie să efectueze profilaxia bolii tromboembolice cu heparinum sau heparine cu greutate molecular mică.	A
Argumentare	Riscul de tromboembolism creşte în operaţiile ginecologice extinse. (15, 16)	Ib
Standard	Preoperator, medicul trebuie să efectueze antibioprofilaxie.	A
Argumentare	Riscul de infecţie este crescut datorită timpului septic al intervenţiei (deschiderea intraoperatorie a vaginului) şi duratei crescute a intervenţiei chirurgicale. (17) (A se vedea Ghidul 02 "Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie").	Ib
Standard	În toate stadiile de cancer ovarian medicul trebuie să	B

	practice citoreducţie: - histerectomie totală cu anexectomie bilaterală - omentectomie - rezecţia tuturor maselor tumorale mai mari de 1 cm	
Argumentare	Citoreducţia îmbunătăţeşte supravieţuirea şi oferă condiţii optime pentru chimioterapie. (22, 23)	IIb
Standard	În cazurile constatate intraoperator ca fiind inoperabile tehnic, medicul trebuie să practice numai biopsia diagnostică şi să îndrume pacienta pentru chimioterapie.	E
Standard	În cazul unei tumori ovariene încapsulate, medicul trebuie să încerce extirparea intactă a acesteia.	B
Argumentare	Extirparea intactă a tumorii ovariene limitează posibila diseminare a celulelor neoplazice. Efracţia intraoperatorie a capsulei unei tumori ovariene cu componentă chistică nu modifică stadiul bolii, însă înrăutăţeşte prognosticul (24) şi impune chimioterapia.	III
Standard	În tumorile ovariene mucinoase, medicul trebuie să practice apendicectomia.	B
Argumentare	Apendicele este interesat în 15% din cazurile de tumori ovariene mucinoase. (25 - 27)	III
Standard	Medicul trebuie să stabilească vindecarea drept obiectiv terapeutic în cazul cancerului de ovar avansat.	A
Argumentare	Chiar şi în cazurile avansate, vindecarea se poate obţine prin răspuns favorabil la terapia sistemică, după chirurgia citoreductivă. (29 - 31)	Ia
Standard	Medicul trebuie să fixeze ca obiectiv citoreducţia optimală, care înseamnă masă reziduală tumorală cu dimensiuni sub 1 cm. Aceasta poate include: - rezecţia implantelor tumorale peritoneale - rezecţia organelor invadate tumoral	A
Argumentare	Citoreducţia optimală este factorul cel mai important în creşterea supravieţuirii pacientei. (28, 32, 33)	Ia
Standard	Medicul trebuie să recomande pacientei chimioterapia pentru tumorile ovariene încadrate în stadiile II, III, IV şi pentru cele aflate în stadiul I cu gradul 3 de diferenţiere, în serviciile de specialitate oncologice.	E
	6.2 Categorii speciale ale tratamentului cancerului ovarian	
	6.2.1 Tratamentul cancerului de ovar la pacientele care doresc păstrarea fertilităţii	
Opţiune	La pacientele aflate în stadiul Ia şi care doresc păstrarea fertilităţii, medicul poate practica anexectomia unilaterală, dacă ovarul contralateral este de aspect normal.	B
Argumentare	Riscul de recidivă este de aproximativ 10%, iar după naştere, medicul trebuie să completeze intervenţia chirurgicală cu histerectomie totală şi anexectomie controlaterală. (47)	III
Standard	Dacă pacienta doreşte păstrarea fertilităţii, medicul trebuie să practice o stadializare corectă prin biopsii peritoneale, omentectomie, limfadenectomie pelvină bilaterală.	B
Argumentare	Păstrarea fertilităţii necesită o stadializare corectă şi este posibilă în stadiul Ia. (48)	IIb
	6.2.2 Cancerul ovarian diagnosticat în timpul sarcinii	
Standard	În cazul diagnosticării unei mase tumorale anexiale în timpul sarcinii, medicul trebuie să indice ecografie pelvină Doppler sau transvaginală (în trimestrul I) şi determinarea CA 125.	B
Argumentare	Până la 2% din sarcini se complică cu apariţia unei formaţiuni tumorale anexiale, iar dintre acestea 3 - 5% sunt maligne. (49 - 51)	IIb
Standard	Medicul trebuie să intervină chirurgical dacă există o suspiciune mare de cancer ovarian (masă solidă sau mixtă, cu caractere ecografice puternic sugestive pentru neoplazie)	B
Argumentare	Intervenţia chirurgicală este justificată pentru diagnosticul de certitudine al cancerului ovarian, pentru evitarea complicaţiilor (ruptură, torsiune) şi în cazurile de urgenţă când a apărut o complicaţie. (52 - 54)	IIa
Standard	Dacă este posibil, medicul trebuie să intervină chirurgical între săptămânile 16 şi 24 de amenoree.	B
Argumentare	În această perioadă riscul de avort este scăzut, iar dimensiunile uterului permit încă un acces bun în cavitatea peritoneală. (54, 58)	III

Standard	În cazul diagnosticului histopatologic extemporaneu de cancer ovarian, medicul trebuie să practice o stadializare corectă, iar în cazurile avansate să își fixeze ca obiectiv citoreducția optimală, cu păstrarea sarcinii în funcție de opțiunea pacientei și de vârsta gestațională.	B
Argumentare	Chirurgia cu intenție de radicalitate poate fi amânată până în momentul nașterii. (59 - 61)	III
Standard	După 6 săptămâni de la naștere, medicul trebuie să recomande completarea intervenției chirurgicale cu histerectomie și anexectomie contralaterală dacă aceasta din urmă nu s-a efectuat inițial.	A
Argumentare	Citoreducția optimală este cel mai important factor prognostic. (28, 32, 33)	Ia
Standard	În trimestrul I de sarcină medicul trebuie să recomande pacientei întreruperea cursului sarcinii.	
Argumentare	Chimioterapia în trimestrul I de sarcină are efecte teratogene.	
Recomandare	Dacă este indicată chimioterapia, și pacienta refuză întreruperea sarcinii, se recomandă medicului să amâne chimioterapia până în trimestrul al doilea de sarcină.	B
Argumentare	În general, chimioterapia este indicată. Raportul risc/beneficii este în favoarea începerii tratamentului după încheierea organogenezei. (62 - 70)	IIb
Standard	Medicul trebuie să contraindice alăptarea în cursul chimioterapiei.	B
Argumentare	Medicamentele chimioterapice trec în lapte și pot determina la copil: - imunosupresie - efecte negative asupra creșterii - pot avea un rol în carcinogeneză (71, 72)	III
	6.2.3 Tratamentul cancerului de ovar diagnosticat postoperator (anatomo-patologic)	
Standard	Când diagnosticul de cancer ovarian este stabilit postoperator (nu a fost posibil examenul histo-patologic extemporaneu), medicul trebuie să reevalueze cazul.	B
Argumentare	Prognosticul pacientei se îmbunătățește dacă se efectuează o stadializare corectă care permite un tratament complet. (21)	IIb
Standard	Dacă s-a practicat o stadializare corectă intraoperatorie a tumorii ovariene, medicul trebuie să indice pacientei chimioterapie pentru stadiile IC, II, III, IV și pentru stadiul I cu gradul 3 de diferențiere.	E
Standard	Dacă nu s-a practicat o stadializare corectă intraoperatorie, medicul trebuie să reintervină chirurgical: histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, limfadanectomie pelvină bilaterală, omentectomie, biopsii peritoneale, citoreducție optimală.	A
Argumentare	Citoreducția optimală este cel mai important factor prognostic. Supraviețuirea pacientei depinde de stadializarea și tratamentul corect efectuate. (28, 32, 33)	Ia
	6.3 Tratamentul cancerului ovarian recidivat	
Standard	În recidiva cancerului de ovar, medicul trebuie să intervină chirurgical pentru citoreducție secundară sau chirurgie paliativă.	B
Argumentare	Citoreducția oferă șanse mai bune chimioterapiei, iar chirurgia paliativă are ca scop prelungirea supraviețuirii și creșterea calității vieții. (73 - 76)	IIb
Standard	Medicul trebuie să practice citoreducție secundară dacă există: - un interval liber de boală de cel puțin 12 luni - implante neoplazice potențial rezecabile - un răspuns bun la terapia de primă linie - recidivă locală - un status biologic bun	B
Argumentare	Excizia bolii reziduale este cel mai important factor prognostic. După citoreducția secundară optimală supraviețuirea pacientei crește cu 8 - 34 luni. (77 - 82)	IIa
Standard	Când apare recidiva cancerului ovarian după terminarea terapiei inițiale, medicul trebuie să îndrume pacienta către un serviciu de oncologie.	E

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să indice pacientelor tratate pentru cancer ovarian să revină la controale periodice	B

	astfel: - în primul an - la 3 luni - în al doilea an - la 4 - 6 luni - în anul al treilea - la 6 luni - ulterior - anual	
Argumentare	Depistarea precoce a recidivei creşte şansele de vindecare. Odată cu trecerea timpului, riscul de recidivă scade. (1, 2)	IIb
Standard	La fiecare vizită, medicul trebuie să efectueze examinarea clinică a pacientei, să indice ecografia abdominală şi pelvină endovaginală, şi să indice dozarea CA125.	B
Argumentare	Ecografia poate să evidenţieze o recidivă locală sau o metastază hepatică. (1) Creşterea CA125, după normalizarea valorilor post-terapie iniţială, semnifică recidiva. (3, 4)	IIb
Opţiune	În funcţie de simptomatologie, medicul poate să indice efectuarea unui examen TC sau RMN.	B
Argumentare	TC şi RMN sunt utile mai ales în diagnosticarea metastazelor. (5)	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să nu practice laparotomie second-look la pacientele asimptomatice.	B
Argumentare	Studiile clinice nu au arătat o îmbunătăţire a supravieţuirii după second-look, iar aproximativ 40% dintre pacientele aparent indemne la second-look au dezvoltat recidivă în următoarele luni. (6 - 9)	IIa

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul pacientelor cu cancer de ovar, să îşi redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Pentru tratamentul cancerului ovarian medicul trebuie să colaboreze cu oncologul (chimioterapeut, radiolog), şi anatomopatolog.	E
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele diagnosticate cu cancer ovarian pre- sau posttratament către consiliere psihologică.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul ginecolog/chirurg generalist să deţină supraspecializare în oncologie pentru a trata chirurgical complet pacientele diagnosticate cu cancer de ovar.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor diagnosticate cu cancer de ovar trebuie să aibă un laborator anatomo-patologic funcţional. Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: - examenul extemporaneu - examinarea la parafină a piesei tumorale şi a ganglionilor - imunohistochimie	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există laborator de anatomie patologică, medicul trebuie să trimită piesele chirurgicale către un laborator anatomopatologic, să obţină rezultatul şi să informeze pacienta asupra acestuia.	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există posibilitatea chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume pacienta către o unitate specializată.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57:43.
2. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală: Registrul Naţional de Cancer, MSP, Bucureşti. 2003

Evaluare şi diagnostic

1. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1987; 70:578-581.
2. Jacobs IJ, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurements and ultrasonography. BMJ 1993; 306:1030-1034.
3. NHS Executive. Guidance oncommissioningcancer services: improving outcomes in gynecological cancer: the research evidence. London: The executive; 1999;27-28. Available from url: http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/08/38/46/04083846.pdf
4. Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, Raffael LJ, Barbuto D, Narod S, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familian ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. Am J Obstet Gynecol 1999; 180(4); 917-28.

5. Moller P, Borg A, Heimdal K, Apold J, Vallon-Christersson J, Hovrig E, et al. The BRCA1 syndrome and other inherited breast or breast-ovarian cancers in a Norwegian prosrective series. Eur J Cancer 2001; 37(8):1027-32.
6. van Nagell JR Jr, Gallion HH, Pavlik EJ, DePriest PD. Ovarian cancer screening. Cancer 1995; 76:286-291.
7. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. Gynecol Oncol 1994; 55:S4.
8. Aslam, N, Banerjee, S, Carr, JV, et al. Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer. Obstet Gynecol 2000; 96:75.
9. Aslam, N, Tailor, A, Lawton, F, Carr, J. Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian cancer. BJOG 2000.
10. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Dopper flow sonography. Gynecol Oncol 2003; 91:46-50.
11. Malkasian, GD Jr, Knapp, RC, Lavin, PT, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:341; 107:1347.
12. Carlson, KJ, Skates, SJ, Singer, DE. Screening for ovarian cancer. Ann Intern Med 1994; 121:124.
13. Brooks, SE. Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer. Gynecol Oncol 1994; 55:S80.
14. Cooper, BC, Sood, AK, Davis, CS, et al. Preoperative CA 125 levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2002; 100:59.
15. Saygili, U, Guclu, S, Uslu, T, et al. Can Serum CA-125 Levels Predict the Optimal Primary Cytoreduction in Patients with Advanced Ovarian Carcinoma?. Gynecol Oncol 2002; 86:57.
16. Gemer, O, Segal, S, Kopmar, A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80:583.
17. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. B J Obstet Gynaecol 1990; 97(10):922-9.
18. Tingulstad, S Haegen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvosrsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. B J Obstet Gynaecol 1996; 103(8):826-31.
19. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA 125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses.
20. Aslam N, Tailor A, Lawton F, Carr J, Savvas M, Jurkovic D. Prospective evaluation of three different models for the preoperative diagnosis of ovarian cancer. BJOG 2000; 107(11):1347-53.
21. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using multivariate logistic regression analysis. B J Obstet Gynaecol 1997; 10(1):41-7.
22. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. Obstet Gynecol 2005; 105:35-41.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epithelial ovarian cancer. Edinburgh: SIGN 2003. SIGN Publication no. 75. Avaible from url: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/75/index.html.
24. Tserkezoglou, A, Kontou, S, Hadjieleftheriou, G, et al. Primary and metastatic ovarian cancer in patients with prior breast carcinoma. Pre-operative markers and treatment results. Anticancer Res 2006; 26:2339.
25. Wilson, CA, Ramos, L, Villasenor, MR, et al. Localization of human BRCA1 and its loss in high-grade, noninherited breast carcinomas. Nat Genet 1999; 21:236.
26. Bieche, I, Nogues, C, Lidereau, R. Overexpression of BRCA2 gene in sporadic breast tumours. Oncogene 1999; 18:5232.
27. Chan, KY, Ozcelik, H, Cheung, AN, et al. Epigenetic factors controlling the BRCA1 and BRCA2 genes in sporadic ovarian cancer. Cancer Res 2002; 62:4151.
28. Hughes-Davies, L, Huntsman, D, Ruas, M, et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. Cell 2003; 115:523.
29. NIH Consensus Conference: Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. JAMA 1995; 273:491.

Conduită

1. Goff, BA, Matthews, BJ, Larson, EH, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. Cancer 2007; 109:2031.
2. Petignat, P, Vajda, D, Joris, F, Obrist, R. Surgical management of epithelial ovarian cancer at community hospitals: A population-based study. J Surg Oncol 2000; 75:19.
3. Munstedt, K, Georgi, R, Misselwitz, B, et al. Centralizing surgery for gynecologic oncology-A strategy assuring better quality treatment?. Gynecol Oncol 2003; 89:4.
4. Giede, KC, Kieser, K, Dodge, J, Rosen, B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. Gynecol Oncol 2005; 99:447.
5. Guidelines for referral to a gynecologic oncologist: rationale and benefits. The Society of Gynecologic Oncologists. Gynecol Oncol 2000; 78:S1.
6. Schrag, D, Earle, C, Xu, F, et al. Associations between hospital and surgeon procedure volumes and patient outcomes after ovarian cancer resection. J Natl Cancer Inst 2006; 98:163.
7. Earle, CC, Schrag, D, Neville, BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst 2006; 98:172.

8. Engelen, MJ, Kos, HE, Willemse, PH, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer 2006; 106:589.
9. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. JAMA 1995; 273:491.
10. Bristow, RE, Berek, JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. Lancet 2006; 367:1558.
11. Paulsen, T, Kjaerheim, K, Kaern, J, et al. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 Suppl 1:11.
12. Vernooij, F, Heintz, P, Witteveen, E, van der, Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: A systematic review. Gynecol Oncol 2007; 105:801.
13. Chan, JK, Kapp, DS, Shin, JY, et al. Influence of the Gynecologic Oncologist on the Survival of Ovarian Cancer Patients. Obstet Gynecol 2007; 109:1342.
14. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). Ann Oncol 2005; 16 Suppl 8:viii7-viii12.
15. Collins R, Scrimgeour, A Yusuf R, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venuos thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. N Engl J Med 1988; 318 (18:1162-73).
16. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN 2002. SIGN Publication no. 62. Avaible from url: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html.
17. Seria Ghiduri Clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie. Ghidul 02/Revizia 0: Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie. 2007; 5 - 6.
http://www.ghiduriclinice.ro/documents/ginecology/GHID%2002%20Profilaxia%20cu%20antibiotice%20in%2Obstetrica-ginecologie.pdf.
18. Young, RC, Decker, DG, Wharton, JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 1983; 250:3072.
19. Boente, MP, Chi, DS, Hoskins, WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. Semin Oncol 1998; 25:326.
20. Teramukai, S, Ochiai, K, Tada, H, Fukushima, M. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. J Clin Oncol 2007; 25:3302.
21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. V.I.2008. Avaible from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf.
22. Hoskins, WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. Gynecol Oncol 1994; 55:S91.
23. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th ed, Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2005: 919-922.
24. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelda P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cystic rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet 2001; 357:176-182.
25. Ramirez PT; Slomovitz BM; McQuinn L; Levenback C; Coleman RL. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2006 Dec; 103(3): 888-90. Epub 2006 Jun 27.
26. Ayhan A; Gultekin M; Taskiran C; Salman MC; Celik NY; Yuce K; Usubutun A; Kucukali T. Routine appendectomy in epithelial ovarian carcinoma: is it necessary? Obstet Gynecol. 2005 Apr; 105(4): 719-24.
27. Westermann C; Mann WJ; Chumas J; Rochelson B; Stone ML. Routine appendectomy in extensive gynecologic operations. Surg Gynecol Obstet 1986 Apr; 162(4): 307-12.
28. Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival measured with the log(relative risk) as main objectives. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25(4): 711-20.
29. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. Eur J Gynaecol Oncol 1995; 16(5): 349-56.
30. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004; 352: 2489-2497.
31. Chi, DS, Franklin, CC, Levine, DA, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. Gynecol Oncol 2004; 94:650.
32. Aletti, GD, Dowdy, SC, Gostout, BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advancedstage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006; 107:77.
33. Eisenhauer, EL, Abu-Rustum, NR, Sonoda, Y, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC - IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006; 103:1083.
34. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
35. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, de Swart CM, et al. Exploratory Phase III Study of Paclitaxel and Cisplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Ovarian Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 18, Issue 17 (September), 2000: 3084-3092.
36. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomised intergroup trial of cisplatin - paxitaxel versus cisplatin - cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer; three-year results. J Nat Cancer Inst 2000; 92(9): 699-708.
37. ICON2: randomized trial of single - agent carboplatin against three - drug combination of CAP in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet 1998; 352(9140): 1571-6.

38. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus paclitaxel and cisplatin in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 2000; 18(1):106-15.
39. Bristow, RE, Tomacruz, RS, Armstrong, DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002; 20:1248.
40. Armstrong, DK, Bundy, B, Wenzel, L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med 2006; 354:34.
41. Marth, C, Walker, JL, Barakat, RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. Cancer 2007; 109:645.
42. Markman, M, Walker, JI. Intraperitoneal Chemotherapy of Ovarian Cancer: A Review, With a Focus on Practical Aspects of Treatment. J Clin Oncol 2006; 24:988.
43. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS: Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. N Engl J Med, 1990; 322: 1021.
44. Hepp R, Baeza R, Olfos P: Adjuvant whole abdominal radiotherapy in epithelial cancer of the ovary. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002; 53: 360.
45. Sedlacek TV, Spyropoulus P, Cifaldi R: Whole-abdomen radiation therapy as salvage treatment for epithelial ovarian carcinoma. Cancer J Sci Am, 1997; 3: 358.
46. Corn BW, Lanciano RM, Boente M: Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. Cancer, 1994; 74: 2979.
47. Kottemeir HL. Surgical treatement - conservative surgery. In: Gentil F, Junqueira AC, editors. Ovarian cancer. New York: Springer Verlag 1968. IUCC monograph series no. 11.
48. Zanetta G, Chiari S, Rota S, Bratina G, Maneo A, et al. Conservative surgery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104(9):1030-5.
49. Leiserowitz, GS, Xing, G, Cress, R, et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? Gynecol Oncol 2006; 101:315.
50. Schmeler, KM, Mayo-Smith, WW, Peipert, JF, et al. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. Obstet Gynecol 2005; 105:1098.
51. Smith, LH, Dalrymple, JL, Leiserowitz, GS, et al. Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:1504.
52. Wang, PH, Chao, HT, Yuan, CC, et al. Ovarian tumors complicating pregnancy. Emergency and elective surgery. J Reprod Med 1999; 44:279.
53. Lee, GS, Hur, SY, Shin, JC, et al. Elective vs. conservative management of ovarian tumors in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2004; 85:250.
54. Leiserowitz, GS. Managing ovarian masses during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2006; 61:463.
55. Bakri, YN, Ezzat, A, Akhtar, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary. Pregnancy considerations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 90:87.
56. Buller, RE, Darrow, V, Manetta, A, et al. Conservative surgical management of dysgerminoma concomitant with pregnancy. Obstet Gynecol 1992; 79:887.
57. Horbelt, D, Delmore, J, Meisel, R, et al. Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84:662.
58. El-Shawarby SA, Henderson AF, Mossa MA. Ovarian cysts during pregnancy: dilemmas in diagnosis and management. J Obstet Gynaecol. 2005 Oct; 25(7):669-75.
59. Schmeler, KM, Mayo-Smith, WW, Peipert, JF, et al. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. Obstet Gynecol 2005; 105:1098.
60. Bakri, YN, Ezzat, A, Akhtar, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary. Pregnancy considerations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000; 90:87.
61. Machado, F, Vegas, C, Leon, J, et al. Ovarian cancer during pregnancy: analysis of 15 cases. Gynecol Oncol 2007; 105:446.
62. Leslie, KK, Koil, C, Rayburn, WF. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2005; 32:627.
63. Ebert, U, Loffler, H, Kirch, W. Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther 1997; 74:207.
64. Nicholson, HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1968; 75:307.
65. Doll, DC, Ringenberg, QS, Yarbro, JW. Management of cancer during pregnancy. Arch Intern Med 1988; 148:2058.
66. Mendez, LE, Mueller, A, Salom, E, Gonzalez-Quintero, VH. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2003; 102:1200.
67. Sood, AK, Shahin, MS, Sorosky, JI. Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy. Gynecol Oncol 2001; 83:599.
68. Henderson, CE, Elia, G, Garfinkel, D, et al. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1993; 49:92.
69. Raffles, A, Williams, J, Costeloe, K, Clark, P. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96:1099.
70. Picone, O, Lhomme, C, Tournaire, M, et al. Preservation of pregnancy in a patient with a stage IIIB ovarian epithelial carcinoma diagnosed at 22 weeks of gestation and treated with initial chemotherapy: case report and literature review. Gynecol Oncol 2004; 94:600.
71. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108:776.

72. Egan, PC, Costanza, ME, Dodion, P, et al. Doxorubicin and cisplatin excretion into human milk. Cancer Treat Rep 1985; 69:1387.
73. Jong, P, Sturgeon, J, Jamieson, CG. Benefit of palliative surgery for bowel obstruction in advanced ovarian cancer. Can J Surg 1995; 38:454.
74. Gungor, M, Ortac, F, Arvas, M, et al. The role of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005; 97:74.
75. Berek, JS, Bertelsen, K, du Bois, A, et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. Ann Oncol 1999; 10 Suppl 1:87.
76. Benedetti Panici, P, De Vivo, A, Bellati, F, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinumsensitive recurrent ovarian cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14:1136.
77. Munkarah, AR, Coleman, RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004; 95:273.
78. Onda, T, Yoshikawa, H, Yasugi, T, et al. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. Br J Cancer 2005; 92:1026.
79. Salani, R, Santillan, A, Zahurak, ML, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. Cancer 2007; 109:685.
80. Chi, DS, McCaughty, K, Diaz, JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2006; 106:1933.
81. Tebes, SJ, Sayer, RA, Palmer, JM, et al. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2007; 106:482.
82. Santillan, A, Karam, AK, Li, AJ, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007; 104:686.
83. Feuer, DJ, Broadley, KE, Shepherd, JH, Barton, DP. Surgery for the resolution of symptoms in malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002764.
84. Pothuri, B, Vaidya, A, Aghajanian, C, et al. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: an updated series. Gynecol Oncol 2003; 89:306.
85. Tamussino, KF, Lim, PC, Webb, MJ, et al. Gastrointestinal surgery in patients with ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001; 80:79.
86. Pothuri, B, Montemarano, M, Gerardi, M, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2005; 96:330.
87. Harter, P, Bois, A, Hahmann, M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Ann Surg Oncol 2006; 13:1702.
88. Markman, M, Markman, J, Webster, K, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol 2004; 22:3120.
89. Doyle, C, Crump, M, Pintilie, M, Oza, AM. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2001; 19:1266.
90. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatement and the design of phase II trials. Br J Cancer 1989; 59(4):650-3.
91. Cantu MG, Buda A, Parma G, Rossi R, Floriani I, et al. Randomised controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to firs-line platinum-based regimens. J Clin Oncol 2002; 20(5):1232-7.
92. 125. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR2.2 trialLancet 2003; 361(9375):2099-106.
93. Cantu, MG, Buda, A, Parma, G, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, Doxorubicin, and Cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. J Clin Oncol 2002; 20:1232.
94. Ferrandina, G, Ludovisi, M, De Vincenzo, R, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a phase II study. Ann Oncol 2007
95. Sehouli, J, Sommer, H, Klare, P, et al. A randomized multicenter phase III trial of topotecan monotherapy versus topotecan + etoposide versus topotecan + gemcitabine for second-line treatment of recurrent ovarian cancer (abstract). J Clin Oncol 2006; 24:18s. (Abstract available online at www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=40&abstractID=31169, accessed July 23, 2007).
96. Bolis, G, Parazzini, F, Scarfone, G, et al. Paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second-line therapy for platinum-refractory and -resistant ovarian cancer. Gynecol Oncol 1999; 72:60
97. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink, WW, Swenerton, KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. J Clin Oncol 1994; 12:2654.
98. Kushner, DM, Connor, JP, Sanchez, F, et al. Weekly docetaxel and carboplatin for recurrent ovarian and peritoneal cancer: a phase II trial. Gynecol Oncol 2007; 105:358.
99. Rose, PG, Blessing, JA, Mayer, AR, Homesley, HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1998; 16:405.
100. Gordon, AN, Fleagle, JT, Guthrie, D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 2001; 19:3312.

101. Rose, PG, Maxson, JH, Fusco, N, et al. Liposomal doxorubicin in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma: a retrospective comparative study of single-agent dosages. Gynecol Oncol 2001; 82:323.
102. Clarke-Pearson, DL, Van Le, L, Iveson, T, et al. Oral topotecan as single-agent second-line chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2001; 19:3967.
103. Williams CJ, Simera I. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

Urmărire şi monitorizare

1. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 2001; 81(1):63-6.
2. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. Br J Cancer 1994; 70(2):363-70.
3. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a north Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1996; 7(4):361-4.
4. Van der Berg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 in the early diagnosis of progressive disease in ovarian cancer. Ann Oncol 1990; 1(4):301-2.
5. Low RN, Saleh F, Song SY, Shiftan TA, Barone RM, Lacey CG, Goldfarb PM. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA125 level and physical examination - a longitudinal study. Radiology 1999; 211(2):519-28.
6. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartmann LC, Keeney GL, Suman VJ, Hillman DW, Podratz KC. Long-term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. Gynecol Oncol 2003; 91:563-568.
7. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Poth T, Resnick B, Nieberg RK. Secon-look laparotomy in stage III epithelial ovarian cancer: clinical variables associated with disease status. Obstet Gynecol 1984; 64:207-212.
8. Bolis G, Villa A, Guarnerio P, Ferraris C, Gavoni N, Giardina G, et al. Survival of women with advanced ovarian cancer and complete pathologic response at second-look laparotomy. Cancer 1996; 77:128-131.
9. Friedman JB, Weiss NS. Second thoughts about second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. N Engl J Med 1990; 322:1079-1082.

Anexe

1. Modificată după Berek JS, Epithelial Ovarian Cancer in Practical Gynecologic Oncology, 4th Edition. Berek JS, Hacker NF (eds), 2005; pag. 458.
2. Tingulstad, S Haegen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvosrsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. B J Obstet Gynaecol 1996; 103(8):826-31.

ANEXE

19.1 Stadializarea FIGO a cancerului primar ovarian (1987)
19.2 Scorul RMI
19.3 Variabile prognostice în cancerul epitelial ovarian precoce
19.4 Clasificarea histologică OMS a tumorilor ovariene (2003)

19.1 Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).

Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

19.2 Stadializarea FIGO a cancerului primar ovarian (1987)

Stadiul I	Tumora limitată la ovare.	
	Stadiul IA	Tumora limitată la un ovar. Fără ascită malignă. Capsula tumorală intactă, fără vegetaţii externe.
	Stadiul IB	Tumora limitată la ambele ovare. Fără ascită malignă. Capsula intactă, fără vegetaţii externe.
	Stadiul IC	Tumora în stadiul IA sau IB, dar cu vegetaţii capsulare externe pe unul sau ambele ovare; sau ruptura capsulei; sau ascită malignă sau lavaj peritoneal pozitiv.
Stadiul II	Tumora afectând unul sau ambele ovare cu extensie pelvină	
	Stadiul IIA	Extensie şi/sau metastaze uterine şi/sau tubare.
	Stadiul IIB	Extensie la alte structuri pelvine.
	Stadiul IIC	Tumora în stadiile IIA sau IIB, dar cu vegetaţii pe capsula externă a unuia sau ambelor ovare; sau efracţie capsulară; sau ascită malignă sau lavaj peritoneal pozitiv.
Stadiul III	Tumora afectează unul sau ambele ovare, existând implante peritoneale în afara pelvisului şi/sau metastaze ganglionare retroperitoneale sau inghinale. Metastazele capsulare hepatice caracterizează de asemenea stadiul III. Tumora este limitată la pelvis, dar există o extensie probată histologic la intestinul subţire şi epiplon.	
	Stadiul IIIA	Tumora limitată la pelvis, cu ganglioni negativi, dar cu extensie, probată histologic, la peritoneul cavităţii abdominale.
	Stadiul IIIB	Tumora a unuia sau ambelor ovare, cu implante peritoneale abdominale confirmate histologic cu diametru </= 2 cm. Ganglioni negativi.
	Stadiul IIIC	Implante abdominale > 2 cm şi/sau ganglioni retroperitoneali sau inghinali pozitivi.
Stadiul IV	Tumora afectează unul sau ambele ovare, cu metastaze la distanţă. Dacă pleurezia este prezentă, ea trebuie obiectivată prin citologie pozitivă pentru a considera cazul în stadiul IV.	

19.3 Scorul RMI (2)

ECOGRAFIE:	
- chisturi multiloculare	0 = nicio anomalie ecografică
- zone tumorale solide	1 = o anomalie
- leziuni bilaterale	4 = 2 sau mai multe anomalii
- ascita	
- metastaze intraabdominale	

Premenopauză	1
Postmenopauză	4
CA 125	U/ml
RMI = SCOR ECOGRAFIC x SCOR MENOPAUZAL x NIVELUL CA 125 (U/ml)	

Sensibilitate - 74 - 80%
Specificitate - 89 - 92%
Valoare predictivă pozitivă - 80%

19.4 Variabile prognostice în cancerul epitelial ovarian precoce (1)

Risc scăzut	Risc crescut
- Grad HP scăzut	- Grad HP crescut
- Tip HP altul decât cu celulă clară	- Tip HP cu celulă clară
- Capsulă intactă	- Excrescenţe capsulare
- Ascita absentă	- Ascita prezentă
- Citologie peritoneală negativă	- Citologie peritoneală pozitivă
- Capsula intactă sau ruptă intraoperator	- Ruptură capsulară preoperatorie
- Fără aderenţe dense	- Aderenţe dense
- Tumora diploidă	- Tumora aneuploidă

19.5 Clasificarea histologică OMS a tumorilor ovariene (2003) (3)

Tumori epiteliale comune:
1. Tumori seroase
   - Benigne
     - Chistadenom
     - Chistadenom papilar
     - Papilom de suprafaţă
     - Adenofibrom
     - Chistadenofibrom
   - Borderline
     - Chistadenom
     - Chistadenom papilar
     - Papilom de suprafaţă
     - Adenofibrom
     - Chistadenofibrom
   - Maligne
     - Adenocarcinom
     - Carcinoma papilar de suprafaţă
     - Adenocarcinofibrom (adenofibrom malignizat)
2. Tumori mucinoase
   - Benigne
     - Chistadenom
     - Adenofibrom
     - Chistadenofibrom
     - Tumoră mucinoasă chistică cu pseudomixoma peritonei
   - Borderline
     - Tip intestinal
     - Tip mullerian (endocervical-like)
   - Maligne
     - Adenocarcinom
     - Adenocarcinofibrom
3. Tumori endometrioide
   - Benigne
     - Chistadenom
     - Chistadenofibrom
   - Borderline
     - Chistadenom
     - Chistadenofibrom

- Maligne
  - Adenocarcinom
  - Adenocarcinofibrom
  - Tumoră mixtă mulleriană
  - Sarcom endometrioid stromal de grad scăzut
  - Sarcom nediferenţiat
4. Tumori cu celule clare
  - Benigne
    - Adenofibrom
  - Borderline
    - Adenofibrom
  - Maligne
    - Adenocarcinom
5. Tumori Brenner (tumora cu celule de tranziţie)
  - Benigne
    - Tumora Brenner
  - Borderline
    - Tumora Brenner proliferantă
  - Maligne
    - Tumora Brenner malignă
    - Tumora cu celule tranziţionale non-Brenner
6. Tumori mixte epiteliale maligne (benigne, borderline, maligne)
7. Tumori maligne nediferenţiate (carcinoame nediferenţiate)

Tumori ale mezenchimului şi ale cordoanelor sexuale:
1. Tumori cu celule granuloase şi stromale
  - Tumori cu celule de granuloasă
    - Tumora de granuloasă de tip juvenil
    - Tumora de granuloasă de tip adult
  - Tumori de tip fibrotecal
    - Tecom
    - Fibrom
    - Fibrom cellular
    - Fibrosarcom
    - Tumoră stromală sclerogenă
    - Fibrotecom
2. Tumora cu celula Sertoli şi Leydig (androblastoame)
    - Bine diferenţiate
    - Cu diferenţiere intermediară
    - Slab diferenţiate (sarcomatoid)
    - Tumori cu celule Sertoli
    - Tumora de cordoane sexuale tubulară
3. Ginandroblastom

Tumori cu celule lipidice:
1. Luteom stromal

Tumori cu celule germinale:
1. Disgerminom
2. Tumora de sinus endodermic
3. Carcinom embrionar
4. Coriocarcinom
5. Teratoame
  - Imatur
  - Matur (chist dermoid)
  - Monodermice şi înalt specializate
6. Forme mixte

Gonadoblastom

Tumori neclasificabile

Tumori secundare (metastatice)

ANEXA 20

Cancerul de endometru

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare și diagnostic
5.1 Screening
5.2 Diagnostic și bilanţ pre-terapeutic și stadializare
6 Conduită
6.1 Tratamentul cancerului de endometru operabil
6.1.1 Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc scăzut de recidivă
6.1.2 Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc intermediar de recidivă
6.1.3 Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc crescut de recidivă
6.2 Tratamentul cancerului de endometru inoperabil medical/chirurgical
6.3 Categorii speciale ale tratamentului cancerului de endometru
6.3.1 Tratamentul cancerului de endometru cu celulă clară și papilar seros
6.3.2 Tratamentul sarcomului uterin
6.3.3 Tratamentul cancerului de endometru asociat cu cancerul ovarian
6.3.4 Tratamentul cancerului de endometru avansat sau recidivat
7 Urmărire și monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
20.1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
20.2 Clasificarea histopatologică OMS al cancerului uterin (1)
20.3 Stadializarea FIGO și TNM a cancerului de endometru (2)
20.4 Variabile prognostice în cancerul de endometru (3, 4)
20.5 Medicamente menţionate în ghid

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientei, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientei. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientei, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
- Profesor Dr. Gh. Peltecu, preşedinte
- Profesor Dr. R. Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
- Profesor Dr. V. Tica, preşedinte

Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
- Profesor Dr. G. Bănceanu, preşedinte

Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte - Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte - Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar - Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
- Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor
- Dr. Florin Paul Popescu - Ilioniu

Membri
- Profesor Dr. Gabriel Bănceanu
- Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Integrator
- Dr. Alex Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Nicolae Ghilezan
Profesor Dr. Viorica Nagy
Conferenţiar Dr. Alin Rancea

Abrevieri

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (Revizia Ghidurilor pentru Cercetare & Evaluare)
APTT	Timpul de tromboplastină parţial activată
BRCA	Breast Cancer gene
CA 125	Cancer Antigen 125
FIGO	Federaţia Internaţională de Ginecologie și Obstetrică (Federation Internationale de Gynecologie et Obstetrique/The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GTE	Grupul Tehnic de Elaborare
HLG	Hemoleucograma
HNPCC	Cancer colorectal ereditar nonpolipozic (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer)
INR	International Normalised Ratio
mg	miligrame
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
ONU	Organizaţia Naţiunilor Unite
RMN	Rezonanţă magnetică nucleară
RT	Radioterapie
SIDA	Sindromul imunodeficienţei dobândite
TC	Tomografie computerizată
TNM	Stadializare Tumoră, Nodul, Metastază
TQ	Timpul Quick
TS	Timpul de sângerare
UNFPA	United Nations Population Fund (Fondul ONU pentru Populaţie)

1 INTRODUCERE

În România, cancerul de endometru ocupă locul 4 în rândul cancerelor ginecologice, reprezentând 7,8% dintre acestea. Cancerul de endometru ocupă locul 4 în rândul cauzelor de mortalitate prin cancer genital (5,7% - 5,9%) (3)

În SUA cancerul de endometru ocupă locul 1 ca frecvenţă în rândul cancerelor ginecologice, fiind într-o continuă creştere. Are o frecvenţă de 0,3%, care creşte la 0,5% dacă este corectată cu prevalenţa histerectomiei. (1, 2)

Au fost identificaţi o serie de factori de risc pentru cancerul de endometru: (4 - 6)

- Obezitatea
- Diabetul
- Hipertensiunea arterială
- Infertilitatea anovulatorie
- Menopauza tardivă
- Istoricul familial - sindromul Lynch II 47, mutaţii ale genei BRCA
- Expunerea prelungită la estrogeni
- Tratamentul cu tamoxifenum

Au fost identificaţi şi o serie de factori protectori pentru cancerul de endometru:

- Folosirea contraceptivelor orale combinate
- Folosirea terapiei hormonale combinate de substituţie în menopauză
- Activitatea fizică

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema cancerului de endometru este conceput pentru aplicare la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema cancerului de endometru precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectată de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare cu respectarea nivelelor de dovezi ştiinţifice, de tărie a afirmaţiilor, şi a gradelor de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul acestui ghid este de a standardiza managementul cancerului de endometru, pentru a creşte numărul cazurilor de neoplasm depistate în stadii incipiente, vindecabile, în detrimentul cazurilor avansate, invazive.

Prezentul ghid clinic pentru cancerul ovarian se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicină de familie, oncologie, chirurgie, radiologie) ce se confruntă cu problematica cancerului ovarian.

Prezentul ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experţi evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea

procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică-Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experţii selectaţi.

Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia, în perioada 27 - 30 noiembrie 2008. Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul nr. 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 171 din 15 ianuarie 2009 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 30 noiembrie 2008.

3.2 Principii

Ghidul clinic pe tema "Cancerul de endometru" a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2011 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare şi diagnostic
- Conduită
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

```
                    5.1 Screening

Recomandare       | Se recomandă medicului să nu practice screening-ul de   B
                  | rutină pentru depistarea cancerului de endometru.
Argumentare         Sensibilitatea examenului citologic este de aprox. 50%| IIb
                    (1 - 5). În plus, 70 - 75% dintre cazurile de cancer  |
                    de endometru sunt diagnosticate fără screening în     |
                    stadiul I datorită metroragiei. (6)                   |

Recomandare       | Se recomandă medicului să efectueze screening pentru    B
                  | cancerul de endometru pacientelor cu istoric familial
                  | de cancer colorectal ereditar nonpolipozic (HNPCC),
                  | sau celor cunoscute ca fiind purtătoare a unei
                  | mutaţii genice pentru HNPCC.
Argumentare         Riscul de a dezvolta cancer de endometru este de      | IIb
                    40 - 60% în aceste cazuri. (7 - 9)

                    5.2 Diagnostic şi bilanţ pre-terapeutic şi
                        stadializare

Standard          | În cazul unei sângerări uterine anormale în perioada    B
                  | de tranziţie la menopauză şi în postmenopauză, medicul
                  | trebuie să investigheze starea endometrului prin:
                  | - Ecografie transvaginală
                  | - Histeroscopie diagnostică
                  | - Aspiraţia uterină
                  | - Chiuretaj uterin cu examenul histopatologic al
                  |   fragmentelor tisulare obţinute.
Argumentare         Metroragia apare la 90% din cazurile de cancer de     | IIb
                    endometru, diagnosticul de cancer putând fi precizat  |
```

	numai histo-patologic. (6)	
Standard	Medicul trebuie să indice ca bilanţul pre-terapeutic să cuprindă ca investigaţii minime obligatorii: - radioscopia pulmonară - ecografia abdomenului superior şi inferior - electrocardiograma - analize de laborator: - HLG completă - teste de coagulare (TQ, INR, APTT, TS) - glicemia - transaminaze, bilirubină, creatinină, uree	B
Argumentare	Aceste investigaţii sunt utile pentru determinarea unor eventuale metastaze, dar şi a statusului biologic al pacientei. (10)	IIb
Opţiune	În funcţie de simptomatologie, medicul poate indica RMN, TC, scintigrafie osoasă, colonoscopie, cistoscopie.	B
Argumentare	Aceste investigaţii sunt utile în evidenţierea unor metastaze şi pentru aprecierea corectă a extensiei bolii. (11, 12)	III
Opţiune	În cazul suspicionării extensiei procesului tumoral la nivelul colului uterin, medicul poate să indice efectuarea unui examen TC/RMN.	B
Argumentare	TC/RMN oferă informaţii despre extensia procesului neoplazic la nivelul colului şi invazia miometrului (13 - 15), fapt important pentru intervenţia chirurgicală.	III
Standard	Pentru a stadializa corect cancerul de endometru, medicul trebuie să practice laparotomia exploratorie şi operatorie, exceptând extensia juxtauterină.	B
Argumentare	Invazia miometrului şi afectarea ganglionară poate fi stabilită cu certitudine postoperator. (10)	IIa
Standard	Pentru stadializarea chirurgicală, medicul trebuie să practice: - aspiraţia sau lavajul peritoneal pentru citologie din produsul recoltat - histerectomia totală cu anexectomie bilaterală - limfadenectomia pelvină bilaterală - ganglioni iliaci externi şi obturatori (este opţională dacă este documentat stadiul IA sau IB şi grading tumoral 1 sau 2) - biopsii peritoneale din zonele suspecte - biopsii peritoneale (fundurile de sac Douglas, preuterin, firide parietocolice, diafragm) - biopsie ganglionară lomboaortică - omentectomie	A
Argumentare	Vindecarea şi supravieţuirea depind de tipul histologic, invazia miometrială, invazia ganglionară, extinderea în afara uterului, dimensiunea tumorii. (16 - 21)	Ib
Standard	Medicul trebuie să secţioneze piesa în sala de operaţie pentru o stadializare şi o conduită terapeutică corecte.	B
Argumentare	Evaluarea macroscopică a invadării miometrului are o sensibilitate şi o specificitate de 75 - 90%; o invadare de peste 50% din miometru face obligatorie limfadenectomia. (22)	IIa

6 CONDUITĂ

6.1 Tratamentul cancerului de endometru operabil

Recomandare	Se recomandă ca medicul ginecolog oncolog sau chirurg oncolog să efectueze tratamentul chirurgical al cancerului de endometru suspectat preoperator.	B
Argumentare	Şansele de vindecare depind de corectitudinea stadializării şi a tratamentului. (1)	IIa
Standard	Preoperator, medicul trebuie să efectueze profilaxia bolii tromboembolice cu heparină nefracţionată sau heparine cu greutate molecular mică.	B
Argumentare	Riscul de tromboembolism creşte în operaţiile ginecologice extensive. (2, 3)	IIa
Standard	Preoperator, medicul trebuie să efectueze antibioprofilaxie.	B
Argumentare	A se vedea Ghidul 02 "Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie" cap 6.4.4. Operaţii radicale pentru cancer din sfera genitală (ovar, endometru, col, vulvă, vagin). Riscul de infecţie este crescut datorită timpului septic al intervenţiei (deschiderea intraoperatorie a vaginului şi durata crescută a intervenţiei chirurgicale). (4)	IIa
Standard	În toate cazurile de cancer de endometru, medicul trebuie să practice: - aspiraţia sau lavajul peritoneal pentru citologie din produsul recoltat	A

	- histerectomia totală cu anexectomie bilaterală - limfadenectomia pelvină bilaterală - ganglioni iliaci externi şi obturatori (este opţională dacă este documentat stadiul IA sau IB şi grading tumoral 1 sau 2) - biopsii peritoneale din zonele suspecte - biopsii peritoneale (fundurile de sac Douglas, preuterin, firide parietocolice, diafragm) - biopsie ganglionară lomboaortică - omentectomie	
Argumentare	Şansele de vindecare depind de stadializarea corectă şi tratamentul adecvat, conform stadiului de boală. (5 - 15)	Ib
	6.1.1 Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc scăzut de recidivă	
Standard	La pacientele cu risc scăzut de recidivă (vezi anexa 5), medicul trebuie să nu recomande chimioterapie adjuvantă, terapie progesteronică sau RT.	B
Argumentare	Datorită riscului scăzut de recidivă şi interesării rare a ganglionilor limfatici, nu se justifică un tratament agresiv pentru pacientă. (16, 17)	IIb
Recomandare	Se recomandă medicului să indice RT adjuvantă (brahiterapie intravaginală) la pacientele în stadiul IA cu grading tumoral 3.	B
Argumentare	La aceste paciente există un risc crescut de recidivă vaginală. (16, 17)	IIb
	6.1.2 Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc intermediar de recidivă	
Recomandare	Se recomandă medicului să indice RT adjuvantă la aceste paciente.	E
	6.1.3 Tratamentul cancerului de endometru la pacientele cu risc crescut de recidivă	
Standard	La pacientele cu risc crescut de recidivă, medicul trebuie să indice RT.	B
Argumentare	RT reduce rata de recidivă locală şi îmbunătăţeşte supravieţuirea. (18 - 22)	IIa
Opţiune	La pacientele cu risc crescut de recidivă, medicul poate să indice chimioterapie	B
Argumentare	Beneficiul este similar cu al RT, dar efectele secundare sunt mai importante. (23 - 27)	IIb
	6.2 Tratamentul cancerului de endometru inoperabil medical/chirurgical	
Standard	Medicul trebuie să îndrume toate cazurile evaluate ca inoperabile (din cauze medicale sau chirurgicale) către RT, radiochimioterapie, şi/sau hormonoterapie.	E
	6.3 Categorii speciale ale tratamentului cancerului de endometru	
	6.3.1 Tratamentul cancerului de endometru cu celulă clară şi papilar seros	
Standard	În cazul cancerului de endometru cu celulă clară şi papilar seros, medicul trebuie să practice: - histerectomia totală cu anexectomie bilaterală - omentectomie - limfadenectomie pelvină bilaterală - citologie peritoneală - citoreducţie (excizia diseminărilor tumorale) - biopsii peritoneale din zonele suspecte	B
Argumentare	Cel mai important factor prognostic este mărimea bolii reziduale. (28 - 31) Stadializarea corectă influenţează strategia terapeutică postoperatorie. (32 - 34)	IIa
Standard	În cazul cancerului de endometru cu celulă clară şi papilar seros, medicul trebuie să indice chimioterapie adjuvantă.	A
Argumentare	Chimioterapia este o componentă importantă a tratamentului, studiile arătând creşterea supravieţuirii. Pentru un efect maxim este necesară citoreducţia optimală. (35 - 40)	Ib
Opţiune	La pacientele diagnosticate cu cancer de endometru cu celulă clară sau papilar seros, medicul poate să indice radioterapie.	B
Argumentare	Rezultatele studiilor sunt contradictorii, arătând totuşi o creştere a supravieţuirii. (40 - 45)	III
	6.3.2 Tratamentul sarcomului uterin	
Standard	La pacientele diagnosticate cu sarcom stromal uterin, medicul trebuie să practice în stadiile I până la IVa: - citologie peritoneală	B

	- histerectomia totală cu anexectomie bilaterală - limfadenectomie pelvină bilaterală	
Argumentare	Tratamentul inițial corect și stadializarea corectă oferă cele mai mari șanse pentru o evoluție favorabilă a pacientei. În stadiile avansate, citoreducția crește supraviețuirea. (46, 47) Limfadenectomia pelvină bilaterală nu este necesară în leiomiosarcom, deoarece invazia ganglionară este excepțională.	IIa
Standard	La pacientele diagnosticate cu sarcom uterin stadiile I și II, medicul trebuie să indice RT adjuvantă.	A
Argumentare	RT adjuvantă duce la creșterea supraviețuirii și scăderea recidivei locale. (48 - 56)	Ib
Opțiune	La pacientele diagnosticate cu sarcom uterin stadiile I și II, medicul poate să indice chimioterapie adjuvantă.	B
Argumentare	Diverse studii au arătat îmbunătățirea supraviețuirii la aceste paciente. (57 - 61)	III
Standard	La pacientele diagnosticate cu sarcom stromal uterin stadiile III și IVa, medicul trebuie să indice chimioterapie adjuvantă și terapie hormonală.	B
Argumentare	În stadiile avansate de sarcom stromal uterin, chimioterapia adjuvantă și hormonoterapia (megestrolum acetat), au dus la creșterea supraviețuirii și scăderea recidivei locale. (62 - 66)	IIa
Recomandare	La pacientele diagnosticate cu sarcom uterin stadiile III și IVa, se recomandă medicului să indice RT adjuvantă.	B
Argumentare	RT adjuvantă duce la creșterea supraviețuirii și scăderea recidivei locale. (67 - 69)	IIb
Recomandare	La pacientele diagnosticate în stadiul IVb, se recomandă medicului să îndrume pacienta către serviciul de oncologie.	E
	6.3.3 Tratamentul cancerului de endometru asociat cu cancerul ovarian	
Standard	La pacientele cu tumori sincrone de ovar și endometru, medicul trebuie să instituie un tratament combinat al ambelor tipuri de cancer.	B
Argumentare	Cancerul sincron apare la 10% dintre cazurile de cancer ovarian și 5% dintre cazurile de cancer de endometru. (70 - 73)	IIa
Standard	La aceste paciente, medicul trebuie să practice: - citologia peritoneală - histerectomia totală cu anexectomie bilaterală - biopsii peritoneale - limfadenectomie pelviană - biopsii ganglionare lomboaortice - omentectomie - să îndrume pacienta către serviciul de oncologie pentru chimioterapie și RT adjuvantă	A
Argumentare	Supraviețuirea, vindecarea și controlul local al bolii depind de stadializare și tratament corect efectuate. (74 - 78, 31 - 38)	Ia
	6.3.4 Tratamentul cancerului de endometru avansat sau recidivat	
Standard	La pacientele cu recidivă vaginală izolată, rezecabilă chirurgical, medicul trebuie să practice excizia tumorii, urmată de chimio/radioterapie.	B
Argumentare	Chirurgia în aceste cazuri crește supraviețuirea cu aproximativ 2 ani. (79 - 83)	IIb
Standard	În cazul leziunilor nerezecabile, medicul trebuie să practice biopsia tumorii urmată de chimio/radioterapie.	E
Standard	La pacientele cu boală avansată, netratabilă chirurgical, medicul trebuie să recomande RT, terapie sistemică, chimioterapie sau/și hormonoterapie.	B
Argumentare	Deși este un tratament paliativ, s-a observat o creștere a supraviețuirii și o stopare a progresiunii bolii semnificative. (84 - 89)	IIa
Standard	Dacă tumora are receptori progesteron (+), prima secvență terapeutică trebuie să fie hormonoterapia (megestrolum acetat).	B
Argumentare	După tratament, supraviețuirea este de 8 - 11 luni. (90 - 96)	IIa
Standard	Dacă tumora are receptori progesteron (-), prima secvență terapeutică trebuie să fie chimioterapia.	B
Argumentare	Chimioterapia crește supraviețuirea și intervalul liber de boală. (97 - 102)	IIa

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să indice pacientelor tratate pentru cancer de endometru, să revină la controale periodice astfel: - în primul an - la 3 luni - în al doilea an - la 6 luni - ulterior - anual	B
Argumentare	Depistarea precoce a recidivei creşte şansele de vindecare. Odată cu trecerea timpului, riscul de recidivă scade. (1 - 3)	IIa
Standard	Medicul trebuie să recomande radioscopie, sau radiografie pulmonară, anual.	B
Argumentare	Metastaza pulmonară este cea mai frecventă, iar descoperirea precoce a acesteia favorizează tratamentul chirurgical. (4)	IIb
Standard	Medicul trebuie să recomande citologie vaginală la 6 luni în primii 2 ani, apoi anual.	B
Argumentare	Recidiva vaginală descoperită într-un stadiu rezecabil chirurgical, este vindecabilă în proporţie de 90%. (5 - 7)	IIb
Opţiune	Medicul poate să recomande determinarea CA 125 la cazurile la care acesta a fost crescut iniţial.	B
Argumentare	CA 125 crescut anunţă recidiva, fără a oferi informaţii despre localizare şi extindere. (8 - 10)	IIb

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul pacientelor cu cancer de endometru, să îşi redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	E
Standard	Pentru tratamentul cancerului de endometru medicul trebuie să colaboreze cu oncologul (chimioterapeut, radiolog), şi anatomopatolog.	E
Standard	Medicul trebuie să îndrume pacientele diagnosticate cu cancer de endometru pre- sau post-tratament, către consiliere psihologică.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul ginecolog/chirurg generalist să deţină supraspecializare în oncologie pentru a trata chirurgical complet pacientele diagnosticate cu cancer endometrial.	E
Standard	Spitalele în care se realizează tratamentul pacientelor diagnosticate cu cancer endometrial trebuie să aibă un laborator anatomo-patologic funcţional. Laboratorul de anatomie patologică trebuie să asigure: - examenul extemporaneu, - examinarea la parafină a piesei tumorale şi a ganglionilor - imunohistochimie	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există laborator de anatomie patologică, medicul trebuie să trimită piesele chirurgicale către un laborator anatomopatologic, să obţină rezultatul şi să informeze pacienta asupra acestuia.	E
Standard	În cazul în care în spitalul în care s-a practicat tratamentul chirurgical nu există posibilitatea chimioterapiei postoperatorii, medicul trebuie să îndrume pacienta către o unitate specializată.	E

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57:43.
2. Sherman, ME, Carreon, JD, Lacey, JV Jr, Devesa, SS. Impact of hysterectomy on endometrial carcinoma rates in the United States. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1700.
3. Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală: Registrul Naţional de Cancer, MSP, Bucureşti. 2004.
4. Henderson, BE. The cancer question: An overview of recent epidemiologic and retrospective data. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1859.
5. Potischman, N, Swanson, CA, Siiteri, PK, Hoover, RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. J Natl Cancer Inst 1996; 88:756.
6. Soliman, PT, Oh, JC, Schmeler, KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005; 105:575.

Evaluare şi diagnostic

1. Dash, RC, Doud LG. Correlation of pap smear abnormalities in endometrial adenocarcinomas (Abstract). Acta Cytol 2001; 45:835.
2. Gu, M, Shi, W, Barakat, RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. Acta Cytol 2001; 45:555.
3. Schorge, JO, Hossein Saboorian, M, Hynan, L, Ashfaq, R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. Cancer 2002; 96:338.
4. Guidos, BJ, Selvaggi, SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. Diagn Cytopathol 2000; 23:260.
5. Burk, JR, Lehman, HF, Wolf, FS. Inadequacy of papanicolaou smears in the detection of endometrial cancer. N Engl J Med 1974; 291:191.
6. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005; 106:413.
7. Lu, KH, Dinh, M, Kohlmann, W, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Obstet Gynecol 2005; 105:569.
8. Aarnio, M, Sankila, R, Pukkala, E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999; 81:214.
9. Smith, RA, von Eschenbach, AC, Wender, R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. CA Cancer J Clin 2001; 51:38.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine eoplasms. V.I.2008. Avaible from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf
11. Connor, JP, Andrews, JI, Anderson, B, Buller, RE. Computed tomography in endometrial cancer. Obstet Gynecol 2000; 95:692.
12. Zerbe, MJ, Bristow, R, Grumbine, FC, Montz, FJ. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporal spread in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2000; 78:67.
13. Kinkel, K, Kaji, Y, Yu, KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Radiology 1999; 212:711.
14. Frei, KA, Kinkel, K. Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 2001; 13:850.
15. Cunha, TM, Felix, A, Cabral, I. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and gross visual inspection. Int J Gynecol Cancer 2001; 11:130.
16. Morrow, CP, Bundy, BN, Kurman, RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991; 40:55.
17. Creasman, WT, Odicino, F, Maisonneuve, P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. J Epid Biostat 2001; 6:45.
18. Boronow, RC, Morrow, CP, Creasman, WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 1984; 63:825.
19. Creasman, WT, Morrow, CP, Bundy, BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1987; 60:2035.
20. Chan, JK, Loizzi, V, Youssef, M, et al. Significance of comprehensive surgical staging in noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 2003; 90:181.
21. Gehrig, PA, Groben, PA, Fowler, WC Jr, et al. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol 2001; 97:153.
22. Franchi, M, Ghezzi, F, Melpignano, M, et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2000; 76:357.

Conduită

1. Lee, NK, Cheung, MK, Shin, JY, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstet Gynecol 2007; 109:655.
2. Collins R, Scrimgeour, A Yusuf R, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venuos thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. N Engl J Med 1988; 318 (18:1162-73).
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prophylaxis of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN 2002. SIGN Publication no. 62. Avaible from url: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html.
4. Seria Ghiduri Clinice Pentru Obstetrică şi Ginecologie. Ghidul 02/Revizia 0: Profilaxia cu antibiotice în obstetrică-ginecologie. 2007; 5 - 6.
http://www.ghiduriclinice.ro/documents/ginecology/GHID%2002%20Profilaxia%20cu%20antibiotice%20in%20obstetrica-ginecologie.pdf.
5. Society of Gynecologic Oncologists (SGO) publication entitled Management of Endometrial Cancer available online at: www.sgo.org/publications/EndoGuidelines.doc.
6. Naumann, RW, Coleman, RL. The use of adjuvant radiation therapy in early endometrial cancer by members of the Society of Gynecologic Oncologists in 2005. Gynecol Oncol 2007; 105:7.
7. Larson, DM, Johnson, KK. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical staging of high-risk endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1993; 51:345.
8. Yokoyama, Y, Maruyama, H, Sato, S, Saito, Y. Indispensability of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancers. Gynecol Oncol 1997; 64:411.
9. McMeekin, DS, Lashbrook, D, Gold, M, et al. Nodal distribution and its significance in FIGO stage IIIc endometrial cancer. Gynecol Oncol 2001; 82:375.

10. Mariani, A, Webb, MJ, Keeney, GL, et al. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary?. Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1506.
11. ASTEC - A Study in the Treatment of Endometrial Cancer: A Randomised Trial of Lymphadenectomy in the Treatment of Endometrial Cancer. Abstract 45.
12. Chan, JK, Wu, H, Cheung, MK, et al. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. Gynecol Oncol 2007; 106:282.
13. Chan, JK, Cheung, MK, Huh, WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer 2006; 107:1823.
14. Pierga, JY, Dieras, V, Paraiso, D, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma with combination of etoposide, cisplatin, and 5-fluorouracil: a phase II study. Gynecol Oncol 1996; 60:59.
15. Grigsby, PW, Perez, CA, Kuten, A, et al. Clinical stage I endometrial cancer: results of adjuvant irradiation and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:379.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed March 8, 2005).
17. Nag, S, Erickson, B, Parikh, S, et al. The american brachytherapy society recommendations for high-doserate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:779.
18. Morrow, CP, Bundy, BN, Kurman, RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991; 40:55.
19. Schorge, JO, Molpus, KL, Goodman, A, et al. The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1996; 63:34.
20. Chadha, M, Nanavati, PJ, Liu, P, et al. Patterns of failure in endometrial carcinoma stage IB grade 3 and IC patients treated with postoperative vaginal vault brachytherapy. Gynecol Oncol 1999; 75:103.
21. Anderson, JM, Stea, B, Hallum, AV, et al. High-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46:417.
22. Rose, PG, Cha, SD, Tak, WK, et al. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24:229.
23. Burke, TW, Gershenson, DM, Morris, M, et al. Postoperative adjuvant cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (PAC) chemotherapy in women with high-risk endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1994; 55:47.
24. Takeshima, N, Umayahara, K, Fujiwara, K, et al. Effectiveness of postoperative chemotherapy for para-aorticlymph node metastasis of endometrial cancer. Gynecol Oncol 2006; 102:214.
25. Sovak, MA, Hensley, ML, Dupont, J, et al. Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high-risk stage III and IV endometrial cancer: a retrospective study. Gynecol Oncol 2006; 103:451.
26. Maggi, R, Lissoni, A, Spina, F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. Br J Cancer 2006; 95:266.
27. Hogberg, T, Rosenberg, P, Kristensen, G, et al. A randomized phase III study on adjuvant treatment with radiation (RT) + chemotherapy (CT) in early stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991) (abstract). J Clin Oncol 2007; 25:274s. (Abstract available online at: www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/-vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=33323, accesesesd July 23, 2007).
28. Bristow, RE, Duska, LR, Montz, FJ. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV uterine papillary serous carcinoma. Gynecol Oncol 2001; 81:92.
29. Moller, KA, Gehrig, PA, Van Le, L, et al. The role of optimal debulking in advanced stage serous carcinoma of the uterus. Gynecol Oncol 2004; 94:170.
30. Sutton, G, Axelrod, JH, Bundy, BN, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2005; 97:755.
31. Marchetti, M, Vasile, C, Chiarelli, S. Endometrial cancer: asymptomatic endometrial findings. Characteristics of postmenopausal endometrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2005; 26:479.
32. Podratz, KC, Mariani, A. Uterine papillary serous carcinomas: the exigency for clinical trials. Gynecol Oncol 2003; 91:461.
33. Goff, BA. Uterine papillary serous carcinoma: What have we learned over the past quarter century?. Gynecol Oncol 2005; 98:341.
34. Slomovitz, BM, Burke, TW, Eifel, PJ, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. Gynecol Oncol 2003; 91:463.
35. Huh, WK, Powell, M, Leath CA, 3rd, et al. Uterine papillary serous carcinoma: comparisons of outcomes in surgical stage I patients with and without adjuvant therapy. Gynecol Oncol 2003; 91:470.
36. Kelly, MG, O'Malley, DM, Hui, P, et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. Gynecol Oncol 2005; 98:353.
37. Randall, ME, Filiaci, VL, Muss, H, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006; 24:36.
38. Fleming, G. Systemic management of endometrial cancers with unusual histology. American Society of Clinical Oncology 2004 Educational Book, 40th Annual Meeting, p. 293.
39. Hamilton, CA, Liou, WS, Osann, K, et al. Impact of adjuvant therapy on survival of patients with early-stage uterine papillary serous carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:839.

40. Turner, BC, Knisely, JP, Kacinski, BM, et al. Effective treatment of stage I uterine papillary serous carcinoma with high dose-rate vaginal apex radiation (192Ir) and chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:77.
41. Mehta, N, Yamada, SD, Rotmensch, J, Mundt, AJ. Outcome and pattern of failure in pathologic stage I - II papillary serous carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57:1004.
42. Martinez, AA, Weiner, S, Podratz, K, et al. Improved outcome at 10 years for serous-papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated by adjuvant high-dose whole abdomino-pelvic irradiation. Gynecol Oncol 2003; 90:537.
43. Hamilton, CA, Cheung, MK, Osann, K, et al. The effect of chemotherapy versus whole abdominopelvic radiation on the survival of patients with advanced stage uterine papillary serous carcinoma. Gynecol Oncol 2006; 103:679.
44. Murphy, KT, Rotmensch, J, Yamada, SD, Mundt, AJ. Outcome and patterns of failure in pathologic stages IIV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55:1272.
45. Smith, RS, Kapp, DS, Chen, Q, Teng, NN. Treatment of high-risk uterine cancer with whole abdominopelvic radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:767.
46. Berek, JS, Hacker, NF. Practical Gynecologic Oncology. 4th ed, Lipincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
47. Leath CA, 3rd, Huh, WK, Hyde, J Jr, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol 2007; 105:630.
48. Reed, NS, Mangioni, C, Malmstrom, H, et al. First results of a randomized trial comparing radiotherapy versus observation postoperatively in patients with uterine sarcomas. An EORTC-GCG Study (abstract). Int J Gynecol Cancer 2003; 13 (suppl 1); 4.
49. Vongtama, V, Karlen, JR, Piver, SM, et al. Treatment, results and prognostic factors in stage I and II sarcomas of the corpus uteri. AJR Am J Roentgenol 1976; 126:139.
50. Sorbe, B. Radiotherapy and/or chemotherapy as adjuvant treatment of uterine sarcomas. Gynecol Oncol 1985; 20:281.
51. Salazar, OM, Dunne, ME. The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6:899.
52. Hornback, NB, Omura, G, Major, FJ. Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:2127.
53. Dusenbery, KE, Potish, RA, Argenta, PA, Judson, PL. On the apparent failure of adjuvant pelvic radiotherapy to improve survival for women with uterine sarcomas confined to the uterus. Am J Clin Oncol 2005; 28:295.
54. Moskovic, E, MacSweeney, E, Law, M, Price, A. Survival, patterns of spread and prognostic factors in uterine sarcoma: a study of 76 patients. Br J Radiol 1993; 66:1009.
55. Knocke, TH, Kucera, H, Dorfler, D, et al. Results of postoperative radiotherapy in the treatment of sarcoma of the corpus uteri. Cancer 1998; 83:1972.
56. Livi, L, Andreopoulou, E, Shah, N, et al. Treatment of uterine sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004; 16:261.
57. Wolfson, AH, Brady, MF, Mannel, RS, et al. A Gynecologic Oncology Group randomized trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs cisplatin-ifosfamide+mesna (CIM) in optimally debulked stage I - IV carcinosarcoma (CS) of the uterus (abstract). J Clin Oncol 2006; 24:256s. Meeting presentation available online at:
http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.64cfbd0f85cb37b2eda2be0aee37a01d/-vgnextoid=09f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=vm_session_presentations_view&index=y&confID=40&trackID=5&sessionID=355, accessed August 3, 2006.
58. Giuntoli, RL, Metzinger, DS, DiMarco, CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy small star, filled. Gynecol Oncol 2003; 89:460.
59. Wheelock, JB, Krebs, HB, Schneider, V, Goplerud, DR. Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:1016.
60. Gadducci, A, Landoni, F, Sartori, E, et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. Gynecol Oncol 1996; 62:25.
61. Chauveinc, L, Deniaud, E, Plancher, C, et al. Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. Gynecol Oncol 1999; 72:232.
62. National Comprehensive Cancer Network guidelines available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
63. van Nagell, JR Jr, Hanson, MB, Donaldson, ES, Gallion, HH. Adjuvant vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide therapy in stage I uterine sarcomas. A pilot study. Cancer 1986; 57:1451.
64. Odunsi, K, Moneke, V, Tammela, J, et al. Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: results of long-term follow-up. Int J Gynecol Cancer 2004; 14:659.
65. Riddle, PJ, Echeta, CB, Manek, S, et al. Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990 - 1998: role of adjuvant treatment. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2002; 14:54.
66. Peters WA, 3rd, Rivkin, SE, Smith, MR, Tesh, DE. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. Gynecol Oncol 1989; 34:323.
67. Menczer, J, Levy, T, Piura, B, et al. A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. Gynecol Oncol 2005; 97:166.
68. Tore, G, Topuz, E, Bilce, N, et al. The role of adjuvant chemotherapy in the treatment of uterine sarcoma patients. Eur J Gynaecol Oncol 1990; 11:307.
69. Manolitsas, TP, Wain, GV, Williams, KE, et al. Multimodality therapy for patients with clinical Stage I and II malignant mixed Mullerian tumors of the uterus. Cancer 2001; 91:1437.
70. Zaino, R, Whitney, C, Brady, MF, et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas - a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2001; 83:355.

71. Soliman, PT, Slomovitz, BM, Broaddus, RR, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. Gynecol Oncol 2004; 94:456.
72. Walsh, C, Holschneider, C, Hoang, Y, et al. Coexisting Ovarian Malignancy in Young Women With Endometrial Cancer. Obstet Gynecol 2005; 106:693.
73. Ulbright, TM, Roth, LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. Hum Pathol 1985; 16:28.
74. Boente, MP, Chi, DS, Hoskins, WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. Semin Oncol 1998; 25:326.
75. Teramukai, S, Ochiai, K, Tada, H, Fukushima, M. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer - Japan Multinational Trial Organization OC01-01. J Clin Oncol 2007; 25:3302.
76. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer. V.I.2008. Avaible from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf.
77. Hoskins, WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. Gynecol Oncol 1994; 55:S91.
78. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, et al. Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (eds): Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th ed, Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2005:919-922.
79. Awtrey, CS, Cadungog, MG, Leitao, MM, et al. Surgical resection of recurrent endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 2006; 102:480.
80. Scarabelli, C, Campagnutta, E, Giorda, G, et al. Maximal cytoreductive surgery as a reasonable therapeutic alternative for recurrent endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1998; 70:90.
81. Bristow, RE, Santillan, A, Zahurak, ML, et al. Salvage cytoreductive surgery for recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2006; 103:281.
82. Campagnutta, E, Giorda, G, De Piero, G, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. Cancer 2004; 100:89.
83. Huh, WK, Straughnn, JM Jr, Mariani, A, et al. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. Int J Gynecol Cancer 2007; February 14
84. Markman, M. Hormonal therapy of endometrial cancer. Eur J Cancer 2005; 41:673.
85. Bafaloukos, D, Aravantinos, G, Samonis, G, et al. Carboplatin, methotrexate and 5-fluorouracil in combination with medroxyprogesterone acetate (JMF-M) in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Hellenic cooperative oncology group study. Oncology 1999; 56:198.
86. Cornelison, TL, Baker, TR, Piver, MS, Driscoll, DL. Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1995; 59:243.
87. Hoffman, MS, Roberts, WS, Cavanagh, D, et al. Treatment of recurrent and metastatic endometrial cancer with cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and megestrol acetate. Gynecol Oncol 1989; 35:75.
88. Lovecchio, JL, Averette, HE, Lichtinger, M, et al. Treatment of advanced or recurrent endometrial adenocarcinoma with cyclophosphamide, doxorubicin, cis-Platinum, and megestrol acetate. Obstet Gynecol 1984; 63:557.
89. Ayoub, J, Audet-Lapointe, P, Methot, Y, et al. Efficacy of sequential cyclical hormonal therapy in endometrial cancer and its correlation with steroid hormone receptor status. Gynecol Oncol 1988; 31:327.
90. Kelley, RM, Baker, WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. N Engl J Med 1961; 264:216.
91. Piver, MS, Barlow, JJ, Lurain, JR, Blumenson, LE. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) vs. hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma. Cancer 1980; 45:268.
92. Reifenstein, EC Jr. The treatment of advanced endometrial cancer with hydroxyprogesterone caproate. Gynecol Oncol 1974; 2:377.
93. Podratz, KC, O'Brien, PC, Malkasian, GD Jr, et al. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1985; 66:106.
94. Elit, L, Hirte, H. Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14:67.
95. Thigpen, JT, Brady, MF, Alvarez, RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1999; 17:1736.
96. Lentz, SS, Brady, MF, Major, FJ, et al. High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1996; 14:357.
97. Carey, MS, Gawlik, C, Fung-Kee-Fung, M, et al. Systematic review of systemic therapy for advanced or recurrent endometrial cancer. Gynecol Oncol 2006; 101:158.
98. Hoskins, PJ, Swenerton, KD, Pike, JA, et al. Paclitaxel and Carboplatin, Alone or With Irradiation, in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: A Phase II Study. J Clin Oncol 2001; 19:4048.
99. Dimopoulos, MA, Papadimitriou, CA, Georgoulias, V, et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. Gynecol Oncol 2000; 78:52.
100. Akram, T, Maseelall, P, Fanning, J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:1365.
101. Sovak, MA, Dupont, J, Hensley, ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2007; 17:197.
102. Fleming, GF, Brunetto, VL, Cella, D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2004; 22:2159.

Urmărire şi monitorizare

1. Morrow, CP, Bundy, BN, Kurman, RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991; 40:55.
2. Fung-Kee-Fung, M, Dodge, J, Elit, L, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: A systematic review. Gynecol Oncol 2006; 101:520.
3. Shumsky, AG, Brasher, PM, Stuart, GC, Nation, JG. Risk-specific follow-up for endometrial carcinoma patients. Gynecol Oncol 1997; 65:379.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms. V.I.2008. Avaible from url: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf
5. Cooper, AL, Dornfeld-Finke, JM, Banks, HW, et al. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer?. Obstet Gynecol 2006; 107:71.
6. Berchuck, A, Anspach, C, Evans, AC, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1995; 59:20.
7. Bristow, RE, Purinton, SC, Santillan, A, et al. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. Gynecol Oncol 2006; 103:709.
8. Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, et al. Detection and patterns of treatement failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. Gynecol Oncol 1992; 47:323-327.
9. Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, et al. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1994; 59:229-233.
10. Berchuck A, Anspach C, Evans AC, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1995; 597:20-22.

Anexe

1. Tavassoli, F.A., Fattaneh, A, DeVilee, T & P. Tumours of the Breast and Female Genital Organs, WHO/IARC Classification of Tumours, IARCPress-WHO, Lyon, France 2003
2. FIGO Committee onGynecologic Oncology. Int J Gynecol Obstet 2000; 70:209-262.
3. Morrow, CP, Bundy, BN, Kurman, RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991; 40:55.
4. Creasman, WT, Odicino, F, Maisonneuve, P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. J Epid Biostat 2001; 6:45.

ANEXE

20.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
20.2. Clasificarea histopatologică OMS al cancerului uterin
20.3. Stadializarea FIGO şi TNM a cancerului de endometru
20.4. Variabile prognostice în cancerul de endometru
20.5. Medicamente menţionate în ghid

20.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.

Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

20.2 Clasificarea histopatologică OMS al cancerului uterin (1)

- Adenocarcinomul endometrioid:
  - Viloglandular
  - Secretor
  - Cu celule ciliate
  - Cu metaplazie scuamoasă (cu diferențiere scuamoasă)
    - adenoacantom
    - carcinom adenoscuamos
    - "glassy cell carcinoma"
- Adenocarcinomul seros
- Adenocarcinomul cu celule clare
- Adenocarcinomul mucinos
- Adenocarcinomul mixt
- Carcinomul scuamos
- Carcinomul tranzițional
- Carcinomul cu celule mici
- Carcinomul nediferențiat

20.3 Stadializarea FIGO şi TNM a cancerului de endometru (2)

FIGO		TNM
	Tumora primară nu a fost investigată	Tx
	Tumora primară nu este evidențiată	T0
0	Carcinom "in situ" (carcinom preinvaziv)	Tis
I	Tumoră limitată la corpul uterin	T1
IA	Tumoră limitată la endometru	T1a
IB	Tumora invadează mai puțin de 50% din miometru	T1b
IC	Tumora invadează mai mult de 50% din miometru	T1c
II	Tumora invadează cervixul, dar nu se extinde în afara uterului	T2
IIA	Invadarea glandelor endocervicale	T2a
IIB	Invazie stromală cervicală	T2b
III	Invazia locoregională specificată IIIA, B, C	T3 sau/și N1
IIIA	Tumora invadează seroasa sau/și anexa (prin extindere directă sau metastatic), sau/și există citologie peritoneală pozitivă	T3a
IIIB	Extinderea neoplasmului la nivelul vaginului (extindere directă sau metastatică)	T3b
IIIC	Metastaze ganglionare pelvine sau para-aortice	N1
IVA	Tumora invadează mucoasa vezicii urinare sau a intestinului (edemul bulos al vezicii urinare se clasifică stadiul III)	T4
IVB	Metastaze la distanță (exclude metastazele de la nivelul anexelor, vaginului, peritoneului pelvin și include metastazele ganglionare intra-abdominale, mai puțin cele para-aortice)	M1

20.4 Variabile prognostice în cancerul de endometru (3, 4)

Riscul de recidivă		
Scăzut	Intermediar	Crescut
- grad histologic 1 sau 2 în stadiile IA, IB - grad histologic 3 în stadiul IA	- grad histologic 1 sau 2 în stadiile IC	- grad histologic 3 cu invadarea miometrului - grad histologic 2 cu invazia miometrului 50% și invadarea istmului, cervixului sau vaginului
- tumora limitată la nivelul fundului uterin	- invadarea istmului sau a colului uterin - fără metastaze	- metastaze la nivelul pelvisului sau anexelor
- fără invadare limfoganglionară	- fără invadare limfoganglionară	- cu invadare limfoganglionară

20.5 Medicamente menţionate în ghid

Numele medicamentului	MEGESTROLUM ACETAT
Indicaţia	Comprimate de 40 și 160 mg. Tratamentul paleativ al cancerului endometrial sau de sân, stadiu avansat. Nu trebuie să înlocuiască chimioterapia, radioterapia sau chirurgia. Suspensie orală. Tratamentul anorexiei, cașexiei și scăderii ponderale severe idiopatice, la pacientele cu diagnostic de SIDA.
Doza	Cancer de sân: 160 mg/zi (în doză unică sau divizată). Cancer de endometru: 40 - 320 mg/zi în doze divizate. Pentru determinarea eficacității megestrolului sunt necesare cel puţin 2 luni de tratament continuu.
Contraindicaţii	Ca test de diagnostic pentru sarcină. Antecedente de hipersensibilitate la megestrol acetat sau alt component al preparatului.
Interacţiuni	Nu se cunosc interacţiuni de semnificaţie clinică.
Sarcină	Categoria - D. Există dovezi clinice și experimentale ale riscului fetal, dar beneficiul potenţial poate să justifice folosirea la gravide în ciuda riscului.
Monitorizare	Administrat la gravide, megestrolum acetat poate afecta negativ produsul de concepţie. Studii de fertilitate și reproducere cu doze mari de megestrol acetat au demonstrat un efect feminizant reversibil asupra fetușilor de șobolan. Nu există studii adecvate și bine controlate asupra femeii gravide. Dacă acest medicament este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, ea trebuie avertizată de pericolul potenţial asupra fătului. Femeile în perioada fertilă trebuie avertizate să evite sarcina. Utilizarea megestrolum-ului acetat în alte tipuri de neoplazii nu este recomandată. La orice pacientă tratată pentru cancer metastatic sau recurent, este indicată o supraveghere atentă. Se va utiliza cu precauţie la pacientele cu antecedente de boli trombo-embolice. Utilizarea la diabetice: în asociere cu administrarea megestrolum acetat, s-a descris exacerbarea diabetului preexistent, cu creșterea necesarului de insulină.