

CONSIDERENTE PRIVIND TRATAMENTELE ANTICOAGULANTE LA GRAVIDELE PROTEZATE VALVULAR

Aspects regarding anti-blood clotting treatments for pregnant women with valvular prostheses

Asist. Univ. Dr. Ioana Doretty Carpus¹, Prof. Dr. Dimitrie Nanu²

¹Facultatea de Medicină și Medicină Dentară, Universitatea „Titu Maiorescu”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Aproximativ 2% dintre sarcini sunt complicate cu boli cardiace, iar acest lucru reprezintă un risc crescut atât pentru mamă, cât și pentru făt. Majoritatea femeilor cu boală cardiovasculară pot avea o sarcină, necesitând îngrijiri speciale, dar o evaluare atentă înainte de concepție este obligatorie. Uneori, boala cardiacă se poate manifesta din primul trimestru de sarcină deoarece modificările hemodinamice care încep să se producă pot să compromită rezerva cardiacă. De asemenea, semnele și simptomele din sarcină pot fi foarte asemănătoare cu o patologie cardiacă. Amețeală, ușoară confuzie, scurtarea respirației, edemele periferice și chiar sincopa deseori se pot manifesta chiar și într-o sarcină normală și, astfel, poate să ridice problema unei afecțiuni cardiace asociate. Din acest motiv, o examinare cardiacă atentă a gravidei, precum și o cunoaștere cât mai corectă a modificărilor hemodinamice apărute în sarcină este foarte importantă.

Femeile cu boală preexistentă sunt mai puțin capabile să facă față condițiilor supraadaugate sarcinii, ceea ce impune un management adecvat, bazat pe studii observaționale privind legătura dintre risc și clasă funcțională. În acest articol sunt abordate aspecte privind indicațiile și posibilitățile terapeutice luate în considerare pe plan internațional de specialiștii cu activități dedicate domeniului.

Cuvinte cheie: modificări fiziologice materne, proteze valvulare, indicații terapeutice

ABSTRACT

Approximately 2% of pregnancies also present heart disease complications, and represents an increased risk for both mother and baby. Most women with cardiovascular disease may carry a pregnancy, requiring special care, but careful evaluation before conception is mandatory. Sometimes the heart disease can occur in the first trimester because the hemodynamic changes that begin to occur may compromise cardiac reserve. Also, the signs and symptoms of pregnancy can be very similar to a heart disease. Dizziness, mild confusion, shortness of breath, peripheral edema and even syncope may occur often even in a normal pregnancy, and thus may raise the issue of an associated heart disease. For this reason a careful cardio examination of the patient, as well as an accurate knowledge of the hemodynamic changes occurred during pregnancy is very important.

Women with preexisting disease are less able to cope with superimposed pregnancy conditions, which requires proper management, based on observational studies on the relationship between risk and functional class. In this article are addressed aspects of indications and therapeutic possibilities considered by international specialists active in this domain.

Key words: maternal physiological changes, valvular prostheses, therapeutic indications

INTRODUCERE

Modificările fiziologice materne care apar într-o sarcină sunt rezultatul schimbărilor hormonale, efectelor mecanice ale uterului gravid, necesităților

metabolice și de oxigen crescute, precum și ale modificărilor hemodinamice asociate cu circulația placentară. În Tabelul 1 sunt prezentate modificările cardiovasculare din sarcină (2).

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Ioana Doretty Carpus, Universitatea „Titu Maiorescu”, Str. Dâmbovicului Nr. 22, București

e-mail: icarpus@yahoo.com

TABELUL 1. Modificările cardiovasculare din sarcină

Parametru	Modificare	(%)
Frecvența cardiacă	Crescută	20-30
Volumul-bătaie	Crescut	20-50
Debit cardiac	Crescut	30-50
Contractilitate	Variabilă	10
Presiunea venoasă centrală	Nemodificată	–
Presiunea capilară pulmonară	Nemodificată	–
Rezistență vasculară sistemică	Scăzută	20
Tensiunea arterială sistemică	Ușoară scădere	10-15 mm Hg, apoi crește
Rezistență vasculară pulmonară	Scăzută	30
Presiune arterială pulmonară	Scădere ușoară	–

Aceste modificări devin mai evidente odată cu progresia sarcinii și vor avea un impact major asupra managementului anestezic, în special la gravidele cu risc crescut.

Indicații și posibilități terapeutice la gravidele protezate valvular

Incidența bolii reumatice cardiace a scăzut în țările vestice. Această a devenit rară mai ales în SUA, dar a rămas prevalentă în țările în curs de dezvoltare. Cele mai frecvente patologii întâlnite sunt stenoza aortică (bicuspidă) și stenoza mitrală, care au tendința de a se agrava în timpul sarcinii din cauza creșterii debitului cardiac și a frecvenței cardiace; acest lucru scurtează umplerea diastolică și exagerează gradientul valvular mitral. Orice scădere a volumului-bătaie determină apariția unei tahicardii relfexe, care contribuie la creșterea presiunii în atriu stâng. Debutul fibrilației atriale poate precipita edemul pulmonar acut. Pacientele ar trebui să efectueze ecocardiografii cu evaluarea valvei mitrale (gradient, suprafață) și a presiunii pulmonare, înainte de concepție. Ecocardiografia de efort este, de asemenea, foarte folositoare în delimitarea răspunsului hemodinamic la efort, dar și în depistarea unei eventuale hipertensiuni pulmonare.

Sarcina este asociată cu un risc matern și fetal înalt în cazul pacientelor cu boală valvulară reumatică. (3,4,5) Acest lucru se datorează în primul rând faptului că starea de graviditate este potențial trombogenă și datorită creșterii cu 20-100% a volumului sanguin, respectiv a debitului cardiac. Aceste modificări ating un maxim la 28-30 de săptămâni. În particular, riscul este și mai crescut dacă există o reducere a funcției sistolice a VS, stenoza strânsă mitrală/aortică, HTP moderată/severă sau pacientele erau simptomatice înainte de concepție. Ideal, o pacientă cu afecțiune reumatică cardiacă cunoscută ar trebui evaluată cât mai corect înainte

de o viitoare sarcină și consiliată asupra riscurilor care pot să apară în această situație particulară.

În general, gravidele cu regurgitație cronică tolerează destul de bine sarcina. Ele pot deveni simptomatice, din cauza creșterii volumului sanguin și pot să dezvolte în final insuficiență cardiacă. Acest lucru poate fi ținut sub control eventual cu diuretice și vasodilatatoare (ex. hidralazina). Inhibitorii de ACE și blocantele de receptori de angiotensină sunt contraindicate în timpul sarcinii. Este indicată o monitorizare atentă în timpul sarcinii, în special în cazul gravidelor care prezintă și regurgitație mitrală, deoarece ventriculul stâng tinde să se dilate odată cu progresia sarcinii și acest lucru poate exacerba gradul de regurgitație. Dacă apare decompensarea hemodinamică a gravidei, se indică inducerea nașterii chiar și înainte de termen.

Stenoza mitrală este cea mai întâlnită leziune în sarcină. Stenoza strânsă nu este bine tolerată, mai ales dacă s-a instalat și HTP. Pacientele cu un grad de stenoză moderat/sever, cu suprafața valvulară < 1,5 cm² vor dezvolta simptome de insuficiență cardiacă congestivă în timpul sarcinii, lucru care va necesita administrarea de diuretice, digoxin și beta-blocante pentru încetinirea ritmului cardiac. Dacă pacientele vor dezvolta fibrilație atrială simptomatică, va fi luată în considerare cardioversia. Dacă gravidele rămân simptomatice în ciuda tratamentului medicamentos, avem de-a face cu un risc foarte crescut atât pentru mamă, cât și pentru făt și este necesară rezolvarea stenozei mitrale. Poate fi efectuată valvuloplastia cu balonaș, ideal la sfârșitul trimestrului II de sarcină sau la începutul trimestrului III. Chirurgia cardiacă deschisă ar trebui evitată cât este posibil în timpul unei sarcini, din cauza riscului semnificativ de avort.

Piatra de temelie a terapiei pentru pacienții simptomatici este reprezentată de betablocante. Acestea micșorează frecvența cardiacă, prelungesc timpul de umplere diastolică și pot îmbunătăți semnificativ simptomatologia. Repausul la pat poate fi, de asemenea, folositor în încetinirea ritmului cardiac precum și în minimalizarea cerințelor cardiace. Folosirea diureticelor este adecvată în cazul instalării edemului pulmonar. Anticoagulatele ar trebui administrate în situația în care pacientul nu se mobilizează (repaus la pat) sau în cazul unei fibrilații atriale. În anumite circumstanțe, în care mama este de exemplu refractară la tratamentul medicamentos, se poate lua în discuție efectuarea unei valvuloplastii cu balonaș, cu condiția ca anatomia valvei să fie favorabilă și să nu existe regurgitație mitrală concomitentă. (6,7). Mai rar, se poate recurge și la valvulotomie, cu rezervele menționate mai sus.

Protezele valvulare

Sarcina, în cazul pacientelor protezate valvular, prezintă un dublu risc, atât pentru mamă, cât și pentru făt. (8) Alegerea protezei valvulare în cazul femeilor aflate la vârsta reproducerii implică o discuție minuțioasă asupra riscurilor relative. Bioprotezele sunt mai puțin trombogenice decât protezele mecanice și astfel mai ușor de utilizat în sarcină, pentru că nu necesită folosirea de rutină a warfarinei. Dezavantajul îl reprezintă tendința lor de a se degenera în medie, după 10 ani de folosire, necesitând o eventuală reintervenție, cu riscurile și mortalitatea sa. Protezele mecanice prezintă o longevitate mai mare, dar necesită tratament anticoagulant. Strategia acestui tratament se alege în timpul sarcinii, existând un risc crescut de complicații: avort, hemoragii placentare, tromboze valvulare. Astfel, fiecare tip de valvă prezintă un raport risc-beneficiu.

Bioprotezele

Cele mai utilizate tipuri de țesut sunt cele porcine sau din pericard. Pentru pacienții în ritm sinusal, ele prezintă avantajul că nu necesită tratament cu warfarină; deși se va administra zilnic aspirină – doză de 81 mg. Aceste valve sunt mai vulnerabile la degenerările structurale și la calcificări, care se produc din păcate mai rapid în cazul persoanelor tinere. De asemenea, mai rapid se deteriorează o valvă în poziție mitrală decât în poziție aortică. Există unele studii care au subliniat faptul că degenerarea este accelerată de sarcină; în unele serii retrospective, a fost necesară o a doua înlocuire a valvei la aproximativ o treime dintre paciente, în primii doi ani de la naștere.

Acest lucru nu este universal acceptat și alte studii au arătat că nu există nicio diferență în degenerarea valvulară la tinerele femei care au avut o sarcină versus celor care nu au avut (9). Cu toate acestea, toate valvele din material tisular se deteriorează în timp, necesitând o a doua intervenție, care va aduce cu sine gradul sau de risc (mai mare decât la prima operație).

În unele cazuri mortalitatea poate să depășească 6%; trebuie să admitem existența unei situații extrem de dificile, în care tânăra mamă a reușit să nască un copil, care poate însă să rămână singur. Astfel, când are loc consilierea viitoarei gravide cu privire la tipul de valvă ales, trebuie avute în vedere și rezultatele chirurgicale individualizate fiecărei instituții. Acestea pot varia considerabil, bazându-se atât pe numărul intervențiilor chirurgicale efectuate, cât și pe experiență.

Homogrefa ridică probleme similare cu privire la gradul de deteriorare structurală și reintervenție. Operația Ross, în care o valvă pulmonară autogrefă este plasată în poziție aortică și o proteză tisulară, de obicei porcine, este amplasată în poziție pulmonară, este asociată cu un prognostic favorabil în timpul sarcinii, când indicii hemodinamici sunt buni. Cu toate acestea, procedeul Ross schimbă o problemă tisulară cu două, iar în final va fi probabil necesară și înlocuirea protezei pulmonare.

Protezele mecanice și tratamentul anticoagulant

Managementul sarcinii când gravida este protezată cu o valvă mecanică este destul de controversat și nu există încă niciun consens universal. Nu este stabilită o strategie perfectă și, astfel, fiecare modalitate asociază un anumit grad de hazard atât pentru mamă, cât și pentru făt. Înainte de a adopta o abordare este crucial să fie explicate extrem de clar gravidei, riscurile care pot să apară. În timpul sarcinii, sângele matern are un potențial trombogenic mai mare, datorită creșterii concentrației factorilor de coagulare și scăderii fibrinolizei. Aceste modificări ale parametrilor de coagulare cresc semnificativ riscul de tromboze valvulare și accidente tromboembolice.

Heparina nefracționată

Heparina nefracționată este o moleculă mare care nu traversează placentă și care nu produce o dezvoltare anormală a fătului. Controlul nivelului aPTT-ului este destul de dificil de realizat. Trebuie menținut un nivel de cel puțin 2, care va corespunde unei concentrații de anti-factor Xa (anti-Xa) mai mare de 0,55 unit/ml, la aproximativ 90% dintre pacienți. Heparina nefracționată se administrează de obicei subcutanat și intravenos începând din primul trimestru de sarcină, de îndată ce a fost confirmată sarcina, pentru a minimaliza astfel expunerea fătului la warfarină în perioadă critică a embriogenezei. Se continuă administrarea sa până în săptămânile 13-14 de sarcină, când se termină practic perioada de embriogeneză și poate fi începută administrarea de warfarină. Unii medici continuă administrarea de heparină toată sarcină pentru a evita orice expunere fetală la warfarină, dar s-a demonstrat faptul că tratamentul cu heparină este mai deficitar din punct de vedere al anticoagulării, în timpul sarcinii. Conform unui studiu retrospectiv european, care a comparat diferite strategii de anticoagulare, s-a observat că cele mai multe complicații materne (ex. trombozele valvulare, accidentele vasculare, decesul) se produc în timpul administrării

heparinei (10). Cel mai frecvent se complică prozele mecanice în poziție mitrală (tilting disc) și această observație a fost susținută de multe alte studii, mai ales pentru vechile generații de proteze (11). De exemplu o metaanaliză realizată de Chan și colab. (28) a arătat că folosirea heparinei în primul trimestru de sarcină elimină practic riscul de embriopatii, dar riscul de tromboză valvulară la mamă este de 9%.

Dacă se alege o strategie terapeutică cu heparină nefracționată, timpul de înjumătățire pentru a PTT ar trebui să fie dublu față de cel de control sau nivelul de anti-Xa ar trebui menținut la 0,35-0,7 unit/ml (13).

Heparinele cu greutate moleculară mică

HMMG reprezintă o alternativă atractivă la heparină nefracționată, pentru că este mai ușor de utilizat și are o bioavailabilitate superioară. Decesele raportate în timpul administrării s-au datorat de obicei trombozelor valvulare. Administrarea sa trebuie monitorizată atent prin măsurarea nivelului de factor antiXa. Este recomandată administrarea subcutanată la fiecare 12 ore, iar doza ajustată astfel încât nivelul de antiXa la 4 ore de la injectare să fie de aproximativ 1,0-1,2 unit/ml; măsurarea să fie efectuată eventual săptămânal (13). Adăugarea unei doze mici de aspirină, 75-162 mg/zi, este, de asemenea, recomandată.

Un studiu retrospectiv a fost realizat între 1989 și 2004 (14). Au participat 74 de femei cu 81 de sarcini, multe dintre ele cu proteză mitrală. Accidentele tromboembolice s-au produs în 10 din cele 81 de sarcini (12%) și în toate cazurile gravidele erau protezate mitral. HMMG s-au utilizat la 60 de gravide; la 21 dintre ele s-a administrat doar în trimestrul I de sarcină și apoi din nou la termen. La 51 dintre sarcini au fost monitorizate nivelurile de antiXa, iar pentru celelalte 30 de gravide s-a utilizat o doză fixă de heparină. Cele 10 paciente cu tromboembolism au fost sub tratament cu heparină în timpul sarcinii, iar 9 dintre ele aveau un regim cu doză fixă. Acest lucru subliniază necesitatea unei monitorizări atente a factorului antiX; Oran și asociații (14) recomandă astfel ca nivelul acestui factor să fie menținut la 1 IU/ml, la 4-6 ore de la administrare. Tratamentul trebuie oprit cel puțin cu 24 de ore înainte naștere dacă se va folosi și anestezia epidurală, deoarece există riscul de formare a hemoamelor spinale. În toate tipurile de strategii, anticoagulantele ar trebui reluate cât mai curând posibil după naștere.

Warfarină

Expunerea fetală la warfarină în primul trimestru de sarcină poate fi asociată cu un risc crescut de embriopatii. În formele ușoare poate să apară doar condrodizplazia punctată, dar situațiile mai severe se manifestă prin mai multe semne: nas hipoplazic, atrofie optică, retard mental. Riscul raportat de embriopatii fetale este în medie de 6%. Acest risc este redus dacă se începe cu administrarea de heparină înainte de 6 săptămâni de sarcină, dar dezavantajul constă în creșterea riscului de tromboze valvulare materne. Warfarina determină, de asemenea, și un risc crescut de avorturi spontane.

Riscul de embriopatii fetale poate fi dependent de doză. Un studiu efectuat de Vitale și colab. (15) a arătat că acest risc este foarte scăzut dacă doza de warfarină este mai mică de 5 mg. Astfel, anticoagulantul ales pentru gravidele protezate valvulare este individualizat. Pentru pacientele cu generații mai vechi de proteze valvulare sau cu proteză mitrală tilting disc, mai ales dacă sunt în fibrilație atrială, cea mai sigură abordare este administrarea de warfarină pentru primele 34-35 de săptămâni de sarcină (mai ales dacă doza este sub 5 mg). Aceste probleme trebuie discutate cu pacienți înainte de concepție, nu numai datorită implicațiilor medicolegale, dar și datorită tuturor riscurilor și beneficiilor care ar trebui bine înțelese de către viitoarea gravidă. Pentru pacientele cu risc mai scăzut, terapia cu heparină poate fi selectată de îndată ce este confirmată sarcina, warfarina administrându-se de la 13-14 săptămâni, iar heparina reîncepută la aproximativ 35 de săptămâni.

Un studiu multicentric realizat în Canada a sugerat că riscul cardiac matern poate fi stabilit din cauza unui index de risc (16). S-au evaluat patru parametri materni de risc: existența unui eveniment cardiac în antecedente (ex. insuficiență cardiacă, accidente ischemice tranzitorii, infarct înainte de sarcină) sau existența aritmiilor; NYHA mai mare de clasă II sau cianoza; obstrucția inimii stângi (suprafața valvei mitrale mai mică de 2 cm pătrați, suprafața valvei aortice sub 1,5 cm pătrați sau gradientul tractului de ejecție VS mai mare de 30 mmHg, stabilit ecografic); fracția de ejecție sub 40%.

Fiecărei gravide, din cele 599 care au participat la studiu, i s-a atribuit câte un punct cu fiecare parametru prezent. Riscul cardiac estimat în sarcinile cu 0,1 sau mai mult de un punct a fost de 5%, 27% și respectiv 75%. Nicio sarcină nu a avut mai mult de 3 puncte. În concluzie, s-a stabilit că gravidele cu risc estimat 0 pot să nască în spitale obișnuite, dar cele cu risc intermediar sau crescut (mai mare

sau egal cu 1) ar trebui să nască în centre specializate.

În timpul sarcinii este recomandată o echipă multidisciplinară în colaborare cu medicul obstetrician al pacientei, astfel că modul, timingul și locul nașterii să fie planificate din timp (17).

CONCLUZII

Modificările hemodinamice în timpul sarcinii pot agrava problemele asociate cu bolile cardiace, rezultatul fiind influențat de clasă funcțională (NYHA), natura bolii și intervențiile chirurgicale cardiace anterioare.

Complicațiile fetale sunt condiționate de proprietățile farmacocinetice ale medicamentelor utilizate, mai ales de capacitatea de a traversa sau nu bariera fetoplacentară.

Insuficiențele valvulare (mitrală și aortică) au o importanță deosebită în sarcină, deoarece în timpul

perioadei de gestație scade volumul regurgitant, situație ce poate determina insuficiența cardiacă progresivă.

Protezele valvulare prezintă toleranță hemodinamică bună și conduc spre o naștere fără probleme. Pentru tratamentul anticoagulant al protezelor valvulare în timpul sarcinii, nu există trialuri randomizate, există consens în ceea ce privește utilizarea antagoniștilor de vitamină K în trim. I și III de sarcină, oprite la 36 de săptămâni de sarcină și înlocuirea lor cu administrarea de heparină nefracționată s.c.

Referitor la modalitatea nașterii la pacientele sub terapie anticoagulantă, administrarea heparinei se întrerupe la debutul travaliului și se reia la 6-12 ore după naștere.

În timpul sarcinii este recomandată o echipă multidisciplinară în colaborare cu medicul obstetrician al pacientei, astfel că modul, timingul și locul nașterii să fie planificate din timp.

BIBLIOGRAFIE

1. **Heart disease and stroke statistics**, 2004 update. www.americanheart.org
2. **Birnbach D.J., Gatt S.P., Datta S. (eds)**: – Textbook of Obstetric Anesthesia. New York, Churchill Livingstone, 2000, 34.
3. **Carabello B.A.** – Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 343:611.
4. **Yacoub MH, et al** – Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function. *Circulation* 2004; 109:942.
5. **McAnulty J.H., Rahimtoola S.H.** – Antithrombotic therapy and prosthetic valve disease.
6. **Routray S.N., Mishra T.K., Swain S., et al.** – Balloon mitral valvuloplasty during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:18.
7. **Aggarwal N., Suri V., Goyal A., et al.** – Closed mitral valvotomy in pregnancy and labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 88:118.
8. **Elkayam U., Singh H., Irani A., Akhter M.W.** – Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9:107.
9. **Jamieson W.R., Miller D.C., Akins C.W., et al.** – Pregnancy and bioprostheses: Influence on structural valve deterioration. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:S282.discussion S287
10. **Sbarouni E., Oakley C.M.** – Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994; 71:196.
11. **Elkayam U., Bitar F.** – Valvular heart disease and pregnancy: Part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:403.
12. **Chan W.S., Anand S., Ginsberg J.S.** – Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160:191.
13. **Bates S.M., Greer I.A., Hirsh J., Ginsberg J.S.** – Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:627S.
14. **Oran B., Lee-Parritz A., Ansell J.** – Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004; 92:747.
15. **Vitale N., De Feo M., De Santo L.S., et al.** – Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves (see comment). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1637.
16. **Carabello B.A.** – Aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 343:611.
17. **Sing J.P., et al.** – Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1999; 83:897.