

Antibioterapia în sarcină

The antibiotic therapy in pregnancy

Prof. Dr. Constantin Dimitrie NANU¹, Dr. Cătălina Diana STĂNICĂ¹, Conf. Dr. Adrian NEACȘU¹,
Dr. Gabriela ONEAGA²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Maternitatea Polizu, București

REZUMAT

O serie de medicamente pot traversa placenta, având efecte teratogene și embriotoxice asupra produsului de concepție.

Pentru peste jumătate din medicamentele utilizate în prezent nu dispunem de studii care să releve efectele acestora asupra mamei sau produsului de concepție. Cu toate acestea, 45-95% din gravide iau medicamente în cursul sarcinii, 7% continuând un tratament pentru boli preexistente sarcinii. 17% din gravide primesc antibiotice.

Profilaxia cu antibiotice a creat o „falsă securitate“, pentru a eluda apoi gesturi clasice de aseptie și antisepsie.

În obstetrică, terapia cu antibiotice trebuie să țină seama de terenul special al gazdei și de existența fătului din primele stadii de dezvoltare până la termen.

Antibioterapia are un aport incontestabil și important în obstetrica modernă, dar administrarea profilactică a antibioticelor nu poate acoperi defectele de tehnică, de aseptie și antisepsie, producând și rezistență la antibiotice.

Se impune folosirea antibioterapiei în cazurile cu risc: travaliu lung, membrane rupte, manevre obstetricale, bolnave tarate sau cu afecțiuni asociate.

Cuvinte cheie: antibioticoterapie, sarcină, obstetrică

ABSTRACT

A number of drugs can cross the placenta, having a teratogenic and embryotoxic effect on the fetus.

For more than half of the drugs currently used, we do not have appropriate studies in order to reveal their effects on the mother or fetus. However, 45-95% of pregnant women are taking medications during pregnancy, 7% of them are continuing a treatment for a disease diagnosed before pregnancy. 17% of pregnant women receive antibiotics.

Antibiotic prophylaxis has created a dangerous “false security“, to circumvent then the aseptic and antiseptic traditional gestures.

In obstetrics, antibiotic therapy should take into account the particular field of the host and the existence of the first development stages of the fetus until the end of pregnancy.

Antibiotic therapy has an undeniable and important contribution in modern obstetrics, but their prophylactic administration does not cover technical, aseptic and antiseptic errors, producing also an antibiotic resistance.

The use of antibiotic therapy is required in cases with higher risk: long labor, ruptured membranes, obstetrical maneuvers, dragged patients or with underlying conditions.

Keywords: antibiotic prophylaxis, obstetrics, pregnancy

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Constantin Dimitrie Nanu, UMF „Carol Davila“, Strada Dionisie Lupu nr. 37, București
E-mail: dimitrie_nanu@yahoo.com

În timpul sarcinii, organismul matern suferă o serie de modificări care îl fac capabil să asigure creșterea și dezvoltarea fătului. Aceste modificări interesează principalele aparate și sisteme, dar și principalele metabolisme.

Astfel, și absorbția și acțiunea medicamentelor administrate în această perioadă vor suferi modificări.

Pentru peste jumătate din medicamentele utilizate în prezent nu dispunem de studii care să releve efectele acestora asupra mamei sau produsului de concepție. Cu toate acestea, 45-95% din gravide iau medicamente în cursul sarcinii, 7% continuând un tratament pentru boli preexistente sarcinii. În plus, 17% din gravide primesc antibiotice.

Medicația administrată nu întotdeauna la prescripția medicului poate avea efecte nocive asupra organismului matern, dar și asupra produsului de concepție. Rămâne la latitudinea medicului, luând în calcul raportul risc/beneficiu, să decidă utilizarea unei anume medicații pentru tratarea unei anumite patologii (1-3).

O serie de medicamente pot traversa placenta, având efecte teratogene și embriotoxice asupra produsului de concepție.

Toxicitatea medicației în sarcină este influențată de mai mulți factori:

- Vârsta sarcinii;
- Modificările metabolismului în sarcină;
- Doza și durata administrării.

Există o perioadă de susceptibilitate maximă, perioada de organogeneză, cuprinsă între săptămânile 2-8 de la concepție, când pot apărea malformații diverse, în funcție de momentul de acțiune al agentului teratogen. În primele 11 zile de la concepție se aplică legea „totul sau nimic”, când afectarea embrionului poate merge până la oprirea în evoluție a sarcinii.

În perioada de susceptibilitate redusă, care se întinde de la 8 săptămâni până la momentul nașterii, numită și perioada fetală, agentul teratogen poate produce întârzieri de creștere și dezvoltare, tulburări funcționale ale organelor și sistemelor (Tabelul 1).

Obstetrica fiind o specialitate chirurgicală, antibioticele ocupă un loc important în rândul medicamentelor administrate în sarcină (1, 3-5).

În maternitate, tratamentul cu antibiotice (Tabelele 2, 3) al infecției a dat rezultate foarte bune la început. În timp, rezultatele au diminuat pentru că profilaxia uzuală sau inadecvată a distrus germenii uzuali, a selecționat germeni rezistenți, au apărut noi manevre invazive iar rata cezarienelor a crescut.

TABELUL 1. Medicamente cunoscute sau suspectate a avea efecte teratogene sau alte efecte adverse fetale

Derivatele acidului retinoic	Vitamina A în doze mari Isotretinoinum Etretinat Acitretin
Hormoni	Androgeni Dietilstilbestrol Danazol
Anticoagulante	Warfarina Alte anticoagulante cumarinice
Antineoplazice	Metotrexat Busulfan Ciclofosfamida Aminopterine și Matilaminopterine
Anticonvulsivante	Fenitoina și alte hidantoine Trimetadiona și parametadiona Acid valproic Carbamazepina Fenobarbital Primidona
Antibiotice	Fluconazole Tetraciclina
Alte medicamente	Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei Amiodarona Cocaina Lithium Metimazol Misoprostol Penicilamine Chinina Compuși radioiodați Talidomida Trimetoprim

Profilaxia cu antibiotice a creat o „falsă securitate”, pentru a eluda apoi gesturi clasice de aseptie și antisepsie.

În obstetrică, terapia cu antibiotice trebuie să țină seama de terenul special al gazdei și de existența fătului din primele stadii de dezvoltare până la termen.

Organismul matern în sarcină se caracterizează prin modificări metabolice generale și o reactivitate particulară la agresivitatea infecțioasă prin modificări imunologice locale și generale.

Modificările generale ale homeostaziei, de vreme în sarcină, anticipează nevoile fătului. Astfel, progesteronul va determina: hiperventilație, diminuarea capacității vitale pulmonare care agravează infecțiile respiratorii, uretero-hidronefroza.

Estrogenii sunt răspunzători pentru: modificări ale volumului plasmatic (creșteri cu 30-50% ale volumului plasmatic; retenție de Na – 520 mEq Na), scăderea proteinelor plasmatică – cu

scăderea albuminelor și globulinelor și modificări de coagulare – hipercoagulabilitate cu tendința la tromboză.

Gravida prezintă o reactivitate specifică antiinfecțioasă. Clasic, gravida și lăuza au o sensibilitate deosebită la infecții. Acestea prezintă o anergie – lipsa de reactivitate la sindroamele infecțioase.

În prezent, teoriile s-au nuanțat. În sarcină apare o incontestabilă imunodepresie celulară, inerentă oricărei grefe, care permite evoluția sarcinii, dar deprimă apărarea antiinfecțioasă.

Cercetările de laborator și experiența clinică arată limfocitopenie, atrofie timică, hipoplazia ganglionilor limfatici, scăderea celulelor

T helper. Imunitatea umorală este scăzută în sarcină: scăderea Ig G, Ig M, Ig A – condiționată de: hormonii de sarcină, substanțe trofoblastice, antigene fetotrofoblastice.

În general, rezervele de reacție (calitative și cantitative) fac față unei agresiuni septice, dar travaliul, sângerarea, factorii preexistenți și alți factori perturbă acest echilibru (2, 5-7).

FARMACOCINETICA

Concentrația antibioticului în lichidul amniotic (Tabelul 4) depinde de excreția renală fetală. Astfel, concentrația maximă în lichidul amniotic apare după 8 ore de la injectarea substanței la mamă. Modificările materne din sarcină diminuează concentrația de antibiotic la mamă și deci la făt, pentru că în sarcină cresc volumele, clearance-ul la creatinină, legarea antibioticelor de proteinele plasmatiche.

GERMENI IMPLICAȚI

Germenii implicați sunt o asociere între aerobi și anaerobi (aerobi care deschid apoi drumul anaerobilor):

TABELUL 2. Efectul antibioticelor asupra fătului (clasificarea FDA)

Categoria A	Fără efecte adverse cunoscute asupra fătului
Categoria B	Risc fetal nedemonstrat nici la animale, nici la om
Categoria C	Riscuri fetale necunoscute
Categoria D	Riscuri fetale cunoscute, dar puse în balanță cu beneficiile scontate
Categoria X	Riscuri fetale demonstrate, contraindicate în sarcină

TABELUL 3. Efectul antibioticelor asupra fătului

Antibiotic	Categoria de risc	Efecte fetale	Efecte materne
Peniciline (penicilina G)	B	Necunoscute	Alergii
Aminopeniciline (ampicilina)	B	Necunoscute	Alergii, rash 5-7%
Antistafilococice (nafcilina)	B	Necunoscute	Alergii
Antipseudomonas (ticarcilina)	B	Necunoscute	Alergii
Spectru extins (piperacilina)	B	Necunoscute	Alergii
Cefalosporine (de generație I, II, III, IV)	B	Necunoscute	Alergii, sângerări
Eritomicina	B	Necunoscute	Alergii
Clindamicina	B	Necunoscute	Colite pseudomembranoase
Spectinomomicina	B	Necunoscute	Alergii
Azitromicina	B	Necunoscute	Simptome gastrointestinale
Aztreonam	B	Necunoscute	Rash, transaminaze serice crescute
Gentamicina	C	Necunoscute, dar ototoxicitate raportată la alte aminoglicozide	Blocaje neuromusculare
Imipenem-cilastatin	C	Necunoscute	Alergii
Metronidazol	B	Necunoscute	Gastrointestinale, neuropatie reversibilă, intoleranță la alcool
Sulfamide	B,D	Hemoliză, dacă deficit de G6PD, de evitat la termen	Alergii
Trimetoprim	C	Antagonism folați, posibil teratogen, de evitat în trimestrul I	Alergii
Vancomicina	C	Necunoscute	Alergii, rare afectări otice, hipotensiune
Tetraciclina	D	Inhibă creșterea osoasă, afectare dentiție	Simptome gastrointestinale hepatotoxicitate, afectări renale
Fluoroquinolone	C	Date insuficiente la oameni, artropatii la animale imature	Rare
Streptomicina, kanamicina	D	Afectare nervi cranieni	Ototoxicitate, nefrotoxicitate
Eritromicina estolate	B	Necunoscute	Hepatotoxicitate

TABELUL 4. Concentrația antibioticului în membranele placentare (P), sângele din cordon (C), sângele matern (M) și raporturile lor (3-5, 8, 9)

Antibiotic	M (mg/l)	C (mg/l)	P (MG/L)	C/M	P/M
Ampicilina	17,0	12,1	4,7	0,71	0,21
Gentamicina	3,5	2,2	1,39	0,62	3,97
Cefoxitina	24,0	8,5	11,5	0,35	0,47
Ampicilina plus	6,2	6,0	2,4	1,0	0,4
Sulbactam	7,3	9,7	3,6		
Ticarcilina	85,3	55,0	23,4	0,8	0,5

- anaerobi: peptostreptococcus, *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Bacteroides fragilis*, *Porphyromonas asaccharolyticus*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Mobiluncus*;
- aerobi: streptococci din grupul A, B, D, enterococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Gardnerella vaginalis*;
- alți germeni: *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Streptococul β hemolitic:

A fost prezent în era preantibiotică, apoi în anii 1960-1970-1980 prezența sa s-a redus. După 1980 se observă o recrudescență. Este un germeni obișnuit al vaginului, responsabil de chorioamniotite și endometrite purulente ori naștere prematură.

Stafilococul:

Determină infecții locale supurative. Stafilococul auriu – produce șocul toxic grav (endotoxine). Stafilococul epidermis produce infecții mai puțin severe, dar poate fi grav în sarcină.

Enterobacterii (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*)

Produc șocul endotoxinic prin endotoxine din membrană (*E. coli*).

Cu transmitere sexuală:

Neisseria gonorrhoea, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Gardnerella*.

Anaerobi:

Anaerobii saprofiți obișnuiți devin patogeni când gazda le creează condiții propice, scăzând rezistența (în sarcină). Sunt responsabili de țesuturi necrozate, devitalizate (plaga placentară).

În practică, în funcție de germenii implicați, se folosesc următoarele antibiotice:

Pentru aerobi, clasic penicilină (5 mil/6h), sau ampicilină-acid clavulanic (2g/6h) asociat cu un aminoglicozid.

Dacă pacienta a folosit anterior ampicilină (frecvente tulpini de *E. coli* rezistente la ampicilină), se administrează o cefalosporină de generația a III-a asociată cu un aminoglicozid.

Studii recente susțin utilizarea unei singure doze zilnice de aminoglicozid (controversat), sau cefalosporină. Studiile recente nu recomandă pentru profilaxie antibioticele cu spectru larg.

Pentru anaerobi, după clamparea cordonului ombilical, metronidazol (500mg/12h) sau clindamicină (900 mg I.V/8h).

CEZARIANA

Profilaxia cu antibiotice reduce febra post-operator cu 50%, iar infecțiile pelvice cu 1/5. Antibiopprofilaxia este recomandată numai pacientelor cu membrane rupte sau celor cu risc crescut.

AVORTUL

Posibil endometrita cu gonococ, chlamydia, streptococci. Profilaxie cu doxiciclină, ofloxacină, ceftriaxon, azitromicină (5, 9-12).

INFECȚIILE DIN SARCINĂ

Infecția intraamniotică

- Infecția intraamniotică poate complica atât nașterea la termen, cât și nașterea prematură;
- Rezultate bune se obțin, atât pentru mamă cât și pentru făt, când terapia antibiotică este inițiată intrapartum și nu postpartum;
- Cea mai folosită combinație este ampicilina (2g i.v./4-6 h) sau penicilina (5 mil UI /4-6h) în asociere cu un aminoglicozid (gentamicina 1,5 mg/kg i.v./8h).

Endometrita postpartum

- Are o fiziopatologie similară cu corioamniotite, implică germeni similari și este

precedată frecvent de infecții amniotice clinice sau subclinice;

- Germenii anaerobi sunt izolați în 40-60% din cazurile de endometrite postcezariane.

Profilaxia se face cu cefalosporine de primă generație (cefazolin – 1g i.v.), sau ampicilină (1-2g i.v.), o doză unică de clindamicină (900 mg), cu gentamicină (1,5 mg/kg). Nu trebuie folosite profilactic antibiotice cu spectru larg.

Tratamentul constă în penicilină asociată cu un aminoglicozid, gentamicină (1,5 mg/kg) și clindamicină (900 mg i.v./8h), peniciline cu spectru larg și cefalosporine (doză unică pentru formele ușoare. Se poate administra ampicilină sau penicilină asociată cu gentamicină și clindamicină sau metronidazol (când terapia inițială cu peniciline cu spectru larg sau cefalosporine eșuează).

TABELUL 5. Antibiotice utilizate în infecțiile urinare

Biseptol	160/180 mg, po/12h/3 zile
Nitrofurantoin macrocristale	50-100 mg, po/6h, 3 zile
Nitrofurantoin monohidrat/ macrocristale	100 mg, po/12h, 3 zile
Cefalexin	250-500 mg, po/6h, 3 zile
Ampicilina	250-500 mg, po/6h, 3 zile
Amoxicilina	250-500 mg, po/8h, 3 zile
Trimetoprim	200 mg, po/12h, 3 zile
Sulfisoxazol	2g doza de încărcare, apoi 1g/6h, 3 zile

Bolile cu transmitere sexuală

Chlamydia este asociat cu nașterea prematură și ruptura prematură a membranelor. Ca tratament, la gravide se folosește eritromicină, 500 mg sau eritromicină etilsuccinat, 800 mg oral/4 ori pe zi, 7-14 zile. De asemenea, se poate folosi amoxicilină, 500 mg, oral, de 3 ori pe zi, 7 zile sau azitromicină 1g, oral, doză unică.

Gonoreea. Tratamentul constă în Ceftriaxon, 125 mg i.m., doză unică, Cefixime, 400 mg oral, doză unică sau Spectinomycină, 2g i.m., doză

unică (pentru pacientele care nu tolerează cefalosporinele).

Sifilis. Tratamentul se face cu penicilină: benzatin penicilină G, 2,4 mil UI, i.m., doză unică (sifilis primar). Pentru sifilisul secundar sau la gravide în ultimul trimestru se recomandă o a doua doză după o săptămână de la prima administrare. Pentru sifilis mai vechi de 1 an: 2,4 mil. UI, o dată pe săptămână, 3 săptămâni. Pacientele alergice la penicilină trebuie desensibilizate.

Trichomonas vaginalis se tratează cu Metronidazol 2g oral, doză unică. Metronidazolul nu se administrează gravidelor în primul trimestru de sarcină.

Vaginite bacteriene. În sarcină se tratează doar pacientele simptomatice (reduce rata nașterilor premature). În primul trimestru de sarcină: clindamicină cremă, 2%, o dată pe zi seara, 7 zile sau 300 mg oral de 2 ori pe zi, 7 zile. După primul trimestru: metronidazol, 250 mg oral de 3 ori pe zi, 7 zile sau metronidazol 500 mg oral de 2 ori pe zi, 7 zile, metronidazol 2g oral, doză unică ori clindamicină 300 mg de 2 ori/zi/7 zile.

Herpes. Tratamentul constă în Acyclovir 5-10 mg/kg corp i.v./8h, 5-7 zile. Se poate administra și oral. Până în prezent nu s-au raportat efecte adverse (1, 4, 9, 11, 12, 13).

Infecțiile tractului urinar. În infecțiile tractului urinar se folosesc anumite antibiotice (Tabelul 5).

CONCLUZII

Antibioterapia are un aport incontestabil și important în obstetrica modernă. Cu toate acestea, antibioticele profilactice nu pot acoperi defectele de tehnică, aseptie și antiseptie, rezistența la antibiotice. Se impune folosirea antibioterapiei în cazurile cu risc: travaliu lung, membrane rupte, manevre obstetricale, bolnav tarate sau cu afecțiuni asociate (4, 6, 12, 14).

BIBLIOGRAFIE

1. **Cristof Schaefer, Paul Peters, Richard R. Miller.** Drugs during pregnancy and lactation, 2nd Edition, 2007.
2. **Cunningham F.G., Gant N.F., Leveno K.J. et al.** Williams Obstetrics, 23th edition, 2010.
3. **Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J.** Drugs in Pregnancy and Lactation. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
4. **Therapeutic Goods Administration, Australian Drug Evaluation Committee.** Prescribing Medicines in Pregnancy. 4th ed. Woden, ACT, Australia: Commonwealth of Australia; 1999.
5. **Daud A., Bergman J., Bakker M., Wang H. et al.** *Pharmacogenomics*, 2014 May; 15(7): 1029-4.
6. **Suciu N.N., Capalna M.E., Craina M.** Conduita medico chirurgicala în sarcina de prim trimestru, Editura Universitara „Carol Davila”, București, 2014.
7. **Mala Arora, Alok Sharma.** A practical guide to first trimester, Jaypee Brothers Medical Publisher 2014, pg. 74-84.
8. **Yang T., Walker M., Krewski D. et al.** Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D and X drugs in Canada population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17(3) pg 270-7.
9. **Dimitrie Nanu, Bogdan Marinescu, Stanescu Anca, Dumitru Matei și colab.** Esențialul în obstetrică, Editura Amaltea, București 2015.
10. **Gabriel R., ed.** Infections virales en obstetrique, Paris: Masson; 2001.
11. **Brown Z.A., Gardella C., Wald A. et al.** Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (4):845-56.
12. **Prakash U.B.S., Talmage E. King.** Obstetrics, gynecology, and reproductive organs. In: C'rapo J.D., Glassroth J., Karlisky J. et al. Baum's text book of respiratory diseases, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
13. **Mandelbrot L., Marcollet A.** Syphilis au cours de la grossesse, *Rev Prat* 2004; 54:392-5.
14. **US Department of Health Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), et al.** Reviewer Guidance: Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies (online), 2005. Available to read from www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/womanhealthresearch/ucm133359.pdf.