

Irina SAGAI DAC,
Corina CARDANIUC,
Nadejda DIACONU,
Olga CERNEȚCHI

TROMBOPROFILAXIA ÎN TIMPUL SARCINII, PERIOADEI INTRANATALE ȘI POST-PARTUM



GHID METODOLOGIC

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” din REPUBLICA MOLDOVA**

**Irina SAGAIAC, Corina CARDANIUC,
Nadejda DIACONU, Olga CERNEȚCHI**

TROMBOPROFILAXIA ÎN TIMPUL SARCINII, PERIOADEI INTRANATALE ȘI POST-PARTUM

Ghid metodologic

Chișinău, 2026

Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității
(*proces-verbal nr. 04 din 17.12.2025*)

Aprobat la ședința Comisiei științifico-metodice de profil Obstetrică și
ginecologie (*proces-verbal nr. 03 din 16.12.2025*)

Aprobat la ședința Catedrei de obstetrică și ginecologie
(*proces-verbal nr. 03 din 14.11.2025*)

Autori:

Irina SAGAI DAC, dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra de
obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Corina CARDANIUC, dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra de
obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Nadejda DIACONU, dr. șt. med., medic cardiolog, conferențiar cercetător,
Laboratorul Tulburări de ritm și urgențe cardiace, IMSP Institutul de
Cardiologie

Olga CERNEȚCHI, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Catedra de
obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

Aurel GROSU, dr. hab. șt. med., profesor universitar, Institutul de
Cardiologie

Zinaida Sârbu, dr. șt. med., conferențiar universitar, Catedra de obstetrică
și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Tromboprofilaxia în timpul sarcinii, perioadei intranatale și post-partum : Ghid
metodologic / Irina Sagaidac, Corina Cardaniuc, Nadejda Diaconu, Olga Cernetchi;
Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină și
Farmacie “Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova. – Chișinău : [S. n.], 2026
(Foxtrot). – 124 p. : tab. color.

Bibliogr. la sfârșitul cap. – [200] ex.

ISBN 978-9975-89-338-1.

Tipar: **Foxtrot SRL**

© Sagaidac I, Cardaniuc C, Diaconu N, Cernetchi O., 2026

CUPRINS

ABREVIERI.....	4
INTRODUCERE	6
Capitolul 1. MODIFICĂRILE ADAPTATIVE ALE SISTEMULUI DE COAGULARE ÎN TIMPUL SARCINII	8
1.1. Hipercoagulabilitatea fiziologică în sarcină.....	8
1.2. Abordări privind evaluarea coagulării în timpul sarcinii	15
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	22
Capitolul 2. TROMBOPROFILAXIA ÎN TIMPUL SARCINII, PERIOADEI INTRANATALE ȘI POST-PARTUM.....	29
2.1. Managementul antenatal al femeilor cu risc de tromboembolism venos (TV)	29
2.2. Managementul perioadei intranatale a femeilor cărora li se administrează tromboprofilaxie	50
2.3. Tromboprofilaxia în perioada post-partum	55
2.4. Tromboprofilaxia nemedicamentoasă	63
2.5. Tromboprofilaxia medicamentoasă. Anticoagulantele	66
2.6. Rolurile și responsabilitățile specialiștilor în prescrierea tromboprofilaxiei în perioada antenatala, intrapartum și post-partum.....	84
Capitolul 3. CAZURI CLINICE.....	86
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	109
TESTE PENTRU EVALUAREA CUNOȘTIINȚELOR	115
Anexa 1. EVALUAREA ȘI MANAGEMENTUL RISCULUI DE TROMBOEMBOLISM VENOS ÎN OBSTETRICĂ	120
Anexa 2. EVALUAREA RISCULUI DE TROMBOEMBOLISM VENOS ÎN PERIOADA POSTNATALĂ	121
Anexa 3. GRADE DE RECOMANDARE ȘI NIVELURI ALE DOVEZILOR	123

ABREVIERI

AAS	acid acetilsalicilic
ACOD	anticoagulante orale directe
ACOG	Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (American College of Obstetricians and Gynecologists)
AINS	antiinflamatoare nesteroidiene
AMP	asistență medicală primară
AMS	asistență medicală spitalicească
AMSA	asistență medicală specializată de ambulatoriu
AT	antitrombină
ATI	anestezie și terapie intensivă
AVK	antagoniști ai vitaminei K
BII	boală inflamatorie intestinală
CID	coagulare intravasculară diseminată
CrCl	clearance-ul creatininei (Creatinine Clearance)
CPI	compresie pneumatică intermitentă
DPMR	dureri la nivelul centurii pelviene cu mobilitate redusă
DZ	diabet zaharat
EP	embolie pulmonară
FDA	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (Food and Drug Administration)
FM	monomer de fibrină (fibrin monomer)
HGMM	heparină cu greutate moleculară mică
HNF	heparină de sodiu nefracționată
HPP	hemoragie post-partum
IMC	indice de masă corporală
IMSP	instituție medico-sanitară publică
INR	raport internațional normalizat (International normalized ratio)

ISTH	Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază (International Society on Thrombosis and Haemostasis)
IV	intravenos
LES	lupus eritematos sistemic
MF	monomer de fibrină
MS	Ministerul Sănătății
MTHFR	gena metilentetrahidrofolat reductază
NICE	Institutul Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire (National Institute for Health and Care Excellence)
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PAI	inhibitor al activatorului de plasminogen (plasminogen activator inhibitor)
PDF	produși de degradare ai fibrinei
RCOG	Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)
RFG	rată de filtrare glomerulară
ROTEM	tromboelastometrie rotațională (rotational thromboelastometry)
SAF	sindrom antifosfolipidic
SC	subcutanat
TEG	tromboelastografie
TEP	tromboembolie pulmonară
TEV	tromboembolism venos
TIH	trombocitopenie indusă de heparină
TP	timp de protrombină
TTPA	timp de tromboplastină parțial activată
TVP	tromboză venoasă profundă
UDIV	utilizator de droguri intravenoase

INTRODUCERE

Tromboza venoasă și tromboembolismul pulmonar sunt principala cauză a deceselor materne de etiologie directă, în timpul sarcinii sau în primele șase săptămâni post-partum. Tromboembolismul venos (TEV) complică 1-2:1000 de sarcini, iar graviditatea mărește riscul relativ al tromboembolismului venos de 6-10 ori comparativ cu persoanele care nu sunt gravide.

Încă de la debutul sarcinii, sistemul de coagulare al femeii începe să se adapteze pentru a gestiona pierderile de sânge/ hemoragia în sarcină și în naștere, ceea ce face ca hipercoagulabilitatea fiziologică să fie o normalitate pentru toată durata de gestație. Principala inconveniență a acestor modificări constă în creșterea de până la șase ori a riscului de TEV, care persistă câteva luni după naștere.

Sarcina este considerată o stare de hipercoagulabilitate, trombogenă din cauza stazei venoase, creșterii factorilor de coagulare și imobilității relative a gravidei. Nivelurile plasmatice ale factorilor de coagulare, fibrinogenul, factorul Von Willebrand și alți markeri ai generării de trombine cresc în timpul sarcinii, având rolul de a proteja mama de o hemoragie excesivă la naștere. Comprimarea venei cave și a vaselor pelviene de către uterul gravid constituie un alt factor favorizant.

Un număr semnificativ de evenimente de TEV fatal apar deja în primul trimestru de sarcină. Riscul tromboembolismului venos crește odată cu termenul sarcinii, iar perioada de risc maximal este cea din preajma nașterii, post-partum imediat și până la șase săptămâni după naștere. Operația cezariană reprezintă un factor de risc major, dar și femeile care nasc pe cale vaginală sunt expuse acestui risc.

Impactul TEV depășește rata de mortalitate. Tromboembolismul venos acut și necesitatea unei durate lungi de tratament anticoagulant sunt asociate cu o povară clinică și psihologică semnificativă, iar potențialele sechele pe termen lung, cum ar fi hipertensiunea pulmonară și sindromul posttrombotic, pot avea consecințe pe tot parcursul vieții.

Tromboprolifaxia este considerată o intervenție eficientă de reducere a incidenței trombozei venoase profunde (TVP) și a tromboemboliei pulmonare (TEP), denumită colectiv „*tromboembolism venos*” (TEV).

Asigurarea tromboprofilaxiei este esențială, responsabilitatea revenind obstetricianului în primul rând.

Având în vedere că numărul sarcinilor la femeile cu factori de risc suplimentari și patologii preexistente continuă să crească, este esențial ca toți obstetricienii să înțeleagă cum să gestioneze tromboprofilaxia în toate etapele sarcinii. Cunoștințele privind asocierea TEV cu trombofiliile dobândite și ereditare s-au extins considerabil în ultimele decenii, adăugând complexitate deciziilor privind tromboprofilaxia. O tromboprofilaxie eficientă presupune un echilibru între eficacitate și siguranță, între necesitatea prevenirii unui eveniment trombotic și riscul crescut de sângerare.

Scopul ghidului

Acest ghid metodologic oferă instrumente practice pentru identificarea și gestionarea riscului de tromboembolism venos în timpul sarcinii, nașterii și perioadei post-partum, fiind un reper în luarea deciziilor informate, bazate pe dovezi clinice, referitoare la aplicarea tromboprofilaxiei și folosirea agenților anticoagulanți.

Ghidul este destinat prestatorilor de servicii medicale la nivel de AMP (medici de familie), AMSA (medici obstetricieni-ginecologi, medici-cardiologi), prestatorilor de servicii medicale la nivel de AMS (medici obstetricieni-ginecologi, medici anesteziologi-reanimatologi, medici-cardiologi, medici-chirurgi vasculari).

Obiective:

1. Reducerea riscului de complicații trombotice prin utilizarea adecvată a profilaxiei farmacologice la gravide și lăuze.
2. Creșterea numărului de gravide și lăuze care beneficiază de tromboprofilaxie, prin identificarea timpurie a gestantelor din grupul de risc crescut pentru TEV, utilizând un checklist standardizat.
3. Sporirea numărului de gravide și lăuze la care schema/ doza de tromboprofilaxie a fost reevaluată, ținând cont de factorii de risc suplimentari sau de evenimentele apărute pe parcursul sarcinii.
4. Întărirea siguranței utilizării agenților tromboprofilactici prin ajustarea corectă a dozelor pentru fiecare pacientă și identificarea momentului optim de inițiere a tromboprofilaxiei în timpul sarcinii și al perioadei post-partum.

Capitolul 1. MODIFICĂRILE ADAPTATIVE ALE SISTEMULUI DE COAGULARE ÎN TIMPUL SARCINII

1.1. Hipercoagulabilitatea fiziologică în sarcină

Hemostaza la femeile gravide diferă de cea din afara sarcinii. Sarcina normală este asociată cu schimbări majore în hemostază (hipercoagulabilitate și hipofibrinoliză) pentru a menține funcția placentară în timpul gestației și de a preveni sângerarea excesivă la naștere. Modificările în sistemul de hemostază protejează femeia de hemoragie în timpul nașterii, dar o predispune la tromboembolism atât în perioada sarcinii, cât și în post-partum. Fiind o stare protrombotică, prin hipercoagulabilitate și stază venoasă, sarcina se asociază cu o creștere de cinci ori a riscului de tromboembolism venos, comparativ cu femeile care nu sunt gravide, și cu o majorare de 60 de ori a riscului de TEV în primele trei luni după naștere.

Modificările adaptative ale hemostazei din timpul gravidității sunt atribuite, în principal, nivelului crescut de estrogeni și afectează toate elementele ce participă la aceasta: capacitatea vasculară, starea pereților vasculari, nivelul plasmatic al factorilor de coagulare și fibrinoliza, funcția plachetară, proteinele plasmatică. Modificările anatomice legate de uterul gravid au un rol major, determinând stază în venele extremităților inferioare. Concentrația majorității factorilor de coagulare crește, în timp ce concentrațiile factorilor anticoagulanți endogeni și activitatea fibrinolitică scad. Dezechilibrul hemostazei poate determina depunere de fibrină, ducând la ischemie placentară și hipoxie, preeclampsie, restricție de creștere intrauterină a fătului sau avort. Normalizarea factorilor de coagulare se produce în medie în 3-6 săptămâni, iar hipofibrinoliza devine mai accentuată la 30 minute după naștere. Înțelegerea corectă a fenomenelor care au loc în hemostază la o femeie gravidă permite înțelegerea patologiei coagulării din timpul sarcinii și, în consecință, alegerea opțiunii terapeutice adecvate.

Modificarea cantitativă a trombocitelor. Trombocitele reprezintă o componentă importantă a hemostazei primare. Un număr de trombocite mai mic de $150 \times 10^9 / L$ este definit ca „trombocitopenie”. Trombocitopenia este cea mai frecventă anomalie hemostatică observată în timpul sarcinii.

Conform autorilor diverselor studii, pe măsură ce sarcina avansează, are loc o scădere fiziologică a numărului de trombocite cu 10-20%, fără complicații hemoragice. Incidența trombocitopeniei gestaționale este estimată la 7-12% din sarcinile la termen. Este vorba despre „trombocitopenia gestațională”, caracterizată printr-o cifră normală a trombocitelor înainte de sarcină, o corecție spontană a numărului de trombocite după naștere și lipsa trombocitopeniei neonatale. Trombocitopenia maternă, în majoritatea cazurilor, este moderată, un număr de trombocite de $80 \times 10^9 / L$ fiind considerat un prag sigur, fără impact pentru mamă sau făt.

Mecanismul fiziopatologic al trombocitopeniei constă în hemodiluția ce rezultă din creșterea volumului plasmatic într-o proporție mai mare, comparativ cu creșterea elementelor figurate sanguine, pe măsură ce sarcina avansează. Un alt mecanism este distrugerea/ consumul crescut de trombocite în circulația utero-placentară, care este compensat parțial cu o producție reacțională intensă (trombopoieză accelerată) în măduva osoasă, cu o creștere a volumului mediu al trombocitelor, o reactivitate plachetară mărită la diverși agenți vasoactivi de agregare, o mai mare sinteză a tromboxanului A₂ și β -tromboglobulinei. Trombocitele de dimensiuni mari pot fi patogene, dar deoarece turnoverul trombocitelor în sarcină este de regulă normal și numărul de trombocite este scăzut, efectul general este o masă trombocitară echilibrată. De obicei, numărul de trombocite se normalizează în 4-6 săptămâni după naștere.

Un număr de trombocite sub $150 \times 10^9 / L$ ar trebui să justifice evaluarea trombocitopeniei în timpul sarcinii. Erorile la recoltarea sângelui și analiza hematologică automată pot da rezultate false cu valori scăzute.
--

Prin urmare, un număr redus de trombocite ar trebui să fie reconfirmat cu o hemogramă completă repetată și o numărare manuală a trombocitelor. Hemograma completă detaliată este vitală pentru stabilirea cauzei trombocitopeniei.

Modificarea cantitativă a factorilor de coagulare. Sarcina fiziologică se caracterizează prin creșterea progresivă a nivelurilor factorilor de coagulare VII, VIII, IX, X și XII, a factorului von Willebrand, a fibrinogenului și a factorului tisular. Majorarea nivelurilor factorilor VII și X, care ating 120–180%, este responsabilă de micșorarea timpului de protrombină (TP) observat de la mijlocul sarcinii până la sfârșitul acesteia. Factorul von Willebrand și factorul VIII de coagulare cresc progresiv deja din primul trimestru de gestație, atingând la naștere valori ce depășesc 100 U/dL. În timp ce nivelurile factorilor V și II ai coagulării nu se modifică în timpul sarcinii, nivelul factorului XI scade cu aproximativ 20-30%, cu un deficit gestațional de până la 40% din valoarea normală în afara sarcinii.

După o creștere inițială, nivelul factorului XIII scade progresiv pe parcursul sarcinii, atingând la termen 50% din valoarea normală a unei femei neînsărcinate. Oricum, datele din literatura de specialitate cu privire la factorul XIII în sarcină sunt contradictorii, cu rapoarte atât în favoarea creșterii, cât și în favoarea scăderii acestuia la femeile gravide.

Fibrinogenul, o glicoproteină plasmatică, este parte integrantă a hemostazei și este implicat în procesul final al cascadei de coagulare. Nivelul normal al fibrinogenului în sângele unei femei care nu este gravidă constituie 2,0-4,5 g/L.

La gravide, nivelul de fibrinogen crește progresiv din primul până la ultimul trimestru de sarcină și poate atinge o valoare medie de 5 g/L. Acest lucru sugerează că nivelurile de fibrinogen considerate normale în afara gestației, la o femeie gravidă pot indica deja prezența unei tulburări de coagulare. Astfel, un nivel de fibrinogen sub 3 g/L este asociat cu un risc crescut de hemoragie severă. În timpul sângerării, fibrinogenul determină

activarea și agregarea trombocitelor prin legarea de receptorii glicoproteinei IIb/IIIa de pe suprafețele trombocitelor (hemostaza *primară*) și inițiază polimerizarea fibrinei după ce a suferit clivaj de către trombină (hemostaza *secundară*). Conform opiniei lui Charbit B. și coaut., nivelurile de fibrinogen sub 2 g/ L la gravide sunt valori predictive pozitive de 100% pentru complicații hemoragice grave. În perioada postpartum, concentrația de fibrinogen prezintă o tendință de scădere.

Modificarea cantitativă a factorilor anticoagulanți. În procesul normal de hemostază, o serie de factori anticoagulanți circulanți contrabalansează factorii de coagulare, limitând activarea acestora la locul leziunii. În timpul sarcinii, mecanismul de frânare a coagulării scade prin reducerea factorilor inhibitori ai coagulării.

Antitrombina (AT) este substratul heparinei – anticoagulantul preferat pentru prevenirea și tratamentul trombozei în sarcină. AT inactivează trombina prin legarea de serina activă a trombinei și de serina activă a factorului X activat (FXa). AT are capacitatea de a inactiva alți factori de coagulare, inclusiv factorii IXa, XIa și XIIa. În absența heparinei, AT are activitate inhibitoare scăzută împotriva trombinei. Este important faptul că, în absența AT, heparina are un efect redus sau nu are efect deloc.

Nivelul de antitrombină nu este influențat de hormonii estrogeni/ progesteron. Totuși, se observă o scădere moderată cu aproximativ 15% a antitrombinei III în ultimele săptămâni de sarcină și în travaliu. Această scădere reflectă activarea coagulării, cu formarea fiziologică a trombozei interviloase placentare. Modificările observate ale AT în timpul sarcinii pot fi explicate prin hemodiluție, alterarea sintezei, clearance-ul crescut sau un proces consumptiv.

James A. și coaut. susțin că antitrombina este consumată în momentul nașterii, în corespundere cu formarea temporară a trombului. Autorii au constatat o scădere a AT în mediu cu 30% imediat după naștere, cu un

minim atins la 12 ore postnatale și o revenire la valoarea inițială la 72 de ore după naștere.

Proteina S (PS) este un factor anticoagulant natural endogen, care servește drept cofactor pentru proteina C activată. Proteina C (PC) este un factor anticoagulant endogen, dependent de vitamina K, sintetizat în ficat și activat de proteoliza trombinei mediate de trombomodelină, precum și de FXa. Modulează căile fiziologice ale coagulării și inactivează ireversibil FVa și FVIIIa. Activarea proteinei C se produce la nivelul celulelor endoteliale și al monocitelor. Nivelul scăzut al acestei proteine induce reducerea capacității de inhibare a sintezei de protrombină și determină o stare de hipercoagulabilitate.

Proteina S totală și proteina C rămân stabile în timpul sarcinii și în perioada post-partum, dar are loc scăderea progresivă a proteinei S libere și a activității PS și creșterea rezistenței la proteina C activată, care va majora factorul von Willebrand. Proteina S amplifică efectul anticoagulant al proteinei C, fiind considerată cofactor al acesteia.

În sarcină se constată o scădere treptată și semnificativă a proteinei S (în special a PS libere) de circa 50% la termen și care persistă două luni în post-partum sau chiar mai mult în cazul alăptării, iar concentrația de PS este sensibilă hormonal. Prin urmare, se recomandă să nu se dozeze PS în timpul sarcinii, chiar și devreme. Deficitul acestui inhibitor este asociat cu creșterea factorilor VIII, IX, X și VWF.

O creștere progresivă a activității proteinei C a fost raportată în primul și al doilea trimestru de sarcină, care se presupune că contrabalansează scăderea activității proteinei S și majorarea trombinei pentru menținerea circulației fetale bune. Evoluția proteinei C este urmată de o scădere în al treilea trimestru, iar apoi de o nouă creștere în post-partumul imediat.

Proteina C activată are un rol citoprotector, antiinflamator, antiapoptotic și de stabilizare a barierei endoteliale. Dovezi recente sugerează că sistemul anticoagulant al proteinei C reglează creșterea și supraviețuirea celulelor

trofoblaste din placenta, prevenind astfel circulația utero-placentară de la tromboza locală în vasele deciduale. Proteina S activează direct activitatea anticoagulantă C-independentă prin inhibarea formării complexelor protrombină – proteinază. Astfel, activitățile proteice excesive și anormale pot induce tromboză în vasele deciduale și pot afecta placentă prin hipercoagulabilitate și inflamație, ducând la rezultate adverse ale sarcinii.

De asemenea, în timpul sarcinii are loc o creștere a trombomodulinei (TM), inhibitorului căii factorului tisular (TFPI) și cofactorului II al heparinei. Cresc fragmentele de protrombină 1 și 2 și complexul trombina S – antitrombina. Prin urmare, riscul trombotic se mărește semnificativ odată cu toate aceste modificări.

Hipofibrinoliza în sarcină. Activitatea fibrinolitica scade progresiv pe parcursul sarcinii, fiind cea mai mică în trimestrul al treilea. Această hipofibrinoliză contribuie la prevenirea sângerării în momentul decolării placentei.

Fibrinoliza este frânată prin creșterea sintezei inhibitorului de tip 1 al activatorului de plasminogen (PAI-1) de către celulele endoteliale și producerea în cantități mari a inhibitorului de tip 2 al activatorului de plasminogen (PAI-2) de către placenta. Activatorul de plasminogen tisular scade semnificativ în timpul sarcinii spre termen, scădere care persistă 6-8 săptămâni.

D-dimerii (D-D) sunt recunoscuți ca cei mai sensibili markeri ai activării fibrinolitice secundare. Aparent paradoxal, în ciuda nivelurilor crescute ale PAI-1 și PAI-2, concentrația plasmatică a D-dimerilor (care ar trebui să scadă din cauza hipofibrinolizei) crește progresiv de la două până la patru ori pe parcursul sarcinii, atingând la naștere valori de până la 198–266 mg/ L (N: 80 mg/ L). Există o corelație pozitivă extrem de semnificativă între vârsta gestațională și concentrația D-dimerilor. Creșterea progresivă a D-dimerilor pe parcursul sarcinii îngreunează utilizarea acestui parametru în excluderea tromboembolismului venos la gravidele cu suspiciune clinică.

Produșii de degradare ai fibrinei (PDF) cresc progresiv prin sporirea formării de fibrină (prin coagulare intravasculară) și intensificarea secundară a fibrinolizei prin eliberarea factorilor tromboplastinici din placentă.

Mecanismul de bază pentru creșterea PDF și a D-dimerilor reprezintă consecința unei activități de procoagulare ridicate, fiind reflectat prin creșterea turnoverului fibrinei și formarea în exces a trombinei din cauza majorării factorilor de coagulare. Creșterea generării de trombină *in vivo* este reflectată prin majorarea fragmentelor de protrombină 1 și 2, a complexului trombină – antitrombină, a fibrinopeptidei A, fibrinei solubile și complexului plasmină – antiplasmină. Constatările sunt în concordanță cu un grad ușor de coagulare intravasculară locală încă de la începutul sarcinii la unele femei, fără semne de disfuncție de organ.

Modificările hemostatice și de coagulare descrise se dezvoltă treptat în sarcina normală, atingând cel mai înalt grad de hipercoagulabilitate în al treilea trimestru și dispărând lent în perioada postpartum. Acestea reprezintă un mecanism adaptativ, care protejează femeia gravidă împotriva hemoragiei de naștere și, în general, nu au implicații clinice. Cu toate acestea, riscul de TEV și embolie pulmonară s-a dovedit a fi de 4-6 ori mai mare la gestante comparativ cu femeile de aceeași vârstă care nu sunt însărcinate (tabelul 1).

Modificările fluxului sanguin în sarcină. Traumatismul endotelial și staza venoasă determină creșterea riscului trombotic în timpul sarcinii. Staza sângelui este mediată prin dilatarea venoasă, scăderea tonusului venos, reducerea fluxului venos și compresia venelor iliace de către uterul gravid, în special a venei iliace comune stângi. Adicional, apare lezarea vasculară în urma nașterii. Rezistența vasculară periferică scade în sarcină (valorile cele mai mici – în săptămânile 14-24), după care crește progresiv, dar la gravide valorile rămân mai reduse decât la femeile care nu sunt însărcinate. În timpul sarcinii, tromboza venoasă afectează mai frecvent membrul inferior stâng, din cauza compresiunii venei iliace stângi de către uterul gravid.

Agregarea eritrocitelor este crescută în întreaga perioadă a sarcinii, în ciuda hemodiluției fiziologice. Staza venoasă este cauzată de dilatațiile venoase și obstrucția mecanică, provocată de uterul gravid (cu 80% în trimestrul III).

Tabelul 1. Modificările hemostatice în timpul sarcinii

Factor de coagulare	Modificare în sarcina la termen
Fibrinogenul	Crește >100%.
Factorii II și V	Neschimbați
Factorul VII	Crește până la 100-150% în primul trimestru. Până la 248-300% în trimestrul III
Factorii VIII, IX, X, XII	Cresc >100%.
vWF	Crește >100%.
Factorul XI	Variabil
Factorul XIII	Scade cu până la 50%.
Proteina C	Neschimbată
Proteina S	Scade cu până la 50%.
D-dimerii	Cresc până la 400%.
Trombocitele	Scad cu până la 20%.

În concluzie, sarcina constituie un sumar al interacțiunii factorilor predispozanți ai trombozei, care are drept scop realizarea hemostazei. În același timp, sarcina reprezintă o stare care declanșează inițierea lanțului patogenic al tulburărilor de coagulare și al accidentului trombotic.

1.2. Abordări privind evaluarea coagulării în timpul sarcinii

Teste de laborator tradiționale

Numărul de trombocite. Numărul mediu al trombocitelor este mai mic în sarcină comparativ cu femeile care nu sunt gravide, iar incidența trombocitopeniei constituie 5-10%. Scăderea numărului de trombocite este echilibrată de activitatea trombocitară crescută. Trombocitopenia severă în sarcină este rară, chiar și la femeile cu complicații legate de gestație. La femeile cu un număr de trombocite sub 100.000 pe milimetru cub, care nu au

preeclampsie sau o patologie preexistentă sarcinii asociată cu trombocitopenie, trebuie căutată o altă cauză a scăderii numărului de trombocite.

Trombocitele sunt produse de măduva osoasă și circulă în sânge. Când se produce o leziune a unui vas sanguin și începe sângerarea, trombocitele sunt primele elemente care ajută la oprirea sângerării. Acestea aderă la locul leziunii, se alătură altor trombocite (fenomen numit „agregare”), formând un dop temporar, apoi eliberează substanțe (factori plachetari) ce stimulează agregarea ulterioară în procesul de formare a cheagului de sânge. Toate aceste reacții au ca rezultat formarea trombusului alb plachetar, într-un proces numit „hemostază primară”.

Dacă nu există suficiente trombocite sau dacă acestea nu funcționează normal în oricare dintre cele trei moduri principale, este posibil să nu se formeze un cheag stabil și persoana poate avea un risc crescut de sângerare excesivă.

Hemoleucograma cu numărarea trombocitelor evaluează numărul acestora, nu funcția lor. Determinarea numărului de trombocite poate ajuta la diagnosticarea dereglărilor legate de un număr prea mare sau prea mic de trombocite.

Testele funcției trombocitelor evaluează indirect capacitatea generală a trombocitelor de a funcționa corect în organismul unei persoane pentru a ajuta la oprirea sângerării. În aceste teste se utilizează echipamente specializate pentru a măsura capacitatea trombocitelor de a se agrega și de a promova coagularea într-o probă de sânge. Ele pot fi utilizate pentru a facilita diagnosticarea disfuncțiilor moștenite (de ex., boala von Willebrand) sau dobândite ale trombocitelor. De asemenea, testele se aplică pentru evaluarea persoanelor cu risc crescut de sângerare excesivă, a celor care prezintă un risc înalt de tromboză sau de atac de cord, ca o modalitate de a monitoriza tratamentul cu medicamente antiplachetare, pentru monitorizarea funcției trombocitelor în timpul procedurilor chirurgicale complexe și pentru a determina rezistența la acidul acetilsalicilic.

Testele pentru evaluarea funcției trombocitelor includ:

- **Closure time (CT) assay** – timpul necesar pentru ca trombocitele dintr-o probă de sânge integral să formeze un cheag care astupă o membrană. Nu se corelează cu numărul de trombocite. CT este prelungit la pacientele cu preeclampsie severă, dar nu și la cele cu preeclampsie ușoară. Testul poate avea o precizie mai mică la gravidele cu trombocitopenie severă.
- **Viscoelastometria sau tromboelastometria**. Acest tip de testare este conceput pentru a determina puterea unui cheag de sânge pe măsură ce se formează. Cel mai frecvent se efectuează în spitale mai mari, fie în sala de operație, fie în laboratorul clinic.
- **Timpul de sângerare**. În trecut, timpul de sângerare era testul principal utilizat pentru evaluarea disfuncției trombocitare. În ultimii ani, valoarea acestui test s-a diminuat semnificativ. Multe spitale nu-l mai aplică și mai multe societăți/ organizații profesionale s-au expus împotriva utilizării sale de rutină. Timpul de sângerare nu este sensibil sau specific pentru determinarea disfuncției trombocitelor și nu reflectă neapărat riscul sau severitatea sângerării chirurgicale. Este un test slab reproductibil, poate fi afectat de administrarea acidului acetilsalicilic și de abilitățile persoanei care efectuează testul. Timpul de sângerare este neschimbat pe parcursul sarcinii normale.
- **Agregometria plachetară**. Acest test este folosit pentru a măsura cât de bine se „lipesc” trombocitele (agregate). Testarea agregării trombocitelor este standardul de aur în determinarea funcției trombocitelor și poate diagnostica o varietate de tulburări – moștenite și dobândite – ale funcției trombocitelor. Se efectuează de regulă în centre medicale academice sau în spitale mari din motivul complexității testării și interpretării rezultatelor. O serie de studii au raportat hiperagregarea trombocitelor în trimestrul al 3-lea de sarcina, ceea ce sugerează o hiperfuncție trombocitară înainte de naștere.
- **Citometria de flux**. Acest test folosește lasere pentru a detecta proteine pe suprafața trombocitelor, ajutând la diagnosticarea tulburărilor trombocitare moștenite. Citometria de flux trombocitar este o

investigație foarte specializată și complexă, disponibilă doar în câteva spitale universitare și laboratoare de referință.

Teste standard de coagulare. Analizele, cum ar fi timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțial activată (TTPA), timpul de trombină (TT), fibrinogenul (FB), D-dimerii (DD), produșii de degradare a fibrinogenului (PDF) și antitrombina III (ATIII), reprezintă panelul hematologic de rutină pentru evaluarea coagulării prenatale și a sistemului fibrinolitic. Testele standard de coagulare sunt utilizate în ciuda lipsei de dovezi care să susțină acuratețea acestora în evaluarea stării de coagulare la femeile gravide.

Testele de coagulare se concentrează pe factorii de coagulare, nu pe eficacitatea formării cheagurilor. În mod tradițional, investigațiile de rutină înainte de intervenția chirurgicală sunt considerate un element important al evaluării preanestezice pentru a determina aptitudinea pentru anestezie și intervenție chirurgicală. În ultimele decenii, această practică a fost subiectul unei examinări atente din motivul randamentului scăzut și costului agregat ridicat. Efectuarea de rutină a testelor de screening al coagulării la pacienții considerați sănătoși este invariabil de mică valoare în detectarea bolilor și în schimbarea managementului anestezic sau a rezultatului chirurgical. Istoricul amănunțit și investigarea răspunsurilor pozitive de către clinicieni, combinate cu examinarea fizică a pacientului, reprezintă cea mai bună metodă de screening al bolilor, urmată de câteva teste selective în funcție de starea de sănătate a pacientului, invazivitatea intervenției chirurgicale planificate și potențialul de pierdere de sânge.

Multiple studii au demonstrat nu numai că testele de coagulare de rutină preoperatorii sunt iraționale și risipitoare, ci și faptul că un rezultat deviat al testului folosit pentru screening, de cele mai multe ori, este ignorat sau nu se aplică.

Deși TP/ INR și TTPA nu sunt foarte sensibile la creșterile factorilor procoagulanți, un TTPA scurt este uneori indicativ pentru acest lucru și, prin urmare, poate reflecta un risc crescut de tromboză. PT/INR testează funcția

căii extrinseci, care este dependentă de factorul VII de coagulare, și este utilizat pentru a monitoriza tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K, cum ar fi warfarina. TTPA testează funcția căii intrinseci, care este dependentă de factorii VIII, IX, XI și XII, și este folosit pentru a monitoriza tratamentul cu heparină nefracționată. Într-adevăr, aceste teste sunt efectuate mai des pentru monitorizarea terapiei anticoagulante decât pentru evaluarea hemostazei secundare.

Inițial, testul LeeWhite și TTPA au fost dezvoltate pentru diagnosticarea pacienților cu hemofilie. Tradițional, TTPA este indicat pentru a stabili dacă o pacientă va avea hemoragii sau nu, având în vedere oricare dintre multitudinea de scenarii clinice, dar acest test nu a fost niciodată menit să răspundă la întrebarea „De ce sângerează acest pacient?” sau „Va sângera acest pacient?” Astfel, TTPA este aplicat ca să facă lucruri pentru care nu a fost niciodată conceput. Un TTPA prelungit nu este predictiv pentru hemoragie, iar un TTPA normal nu exclude riscul hemoragic. A fost demonstrat că nu gradul, ci prelungirea testului estimează cel mai bine riscul de hemoragie.

TP și TTPA nu oferă informații despre reticularea fibrinei sau dizolvarea cheagului și, prin urmare, vor fi insensibile la anomalii ale funcției factorului XIII sau la fibrinoliza anormală. Deci, aceste teste au valoare mică pentru a evalua coagulopatia clinică, în special la pacientul care sângerează.

INR (raportul internațional normalizat) – raportul dintre timpul de protrombină (TP) al pacientului și TP de control, obținut folosind un reactiv de referință de tromboplastină, dezvoltat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), folosind următoarea formulă:

$$\text{INR} = [\text{PT Pacient} \div \text{PT Control}]$$

Raportul internațional normalizat trebuie utilizat numai pentru monitorizarea anticoagulării cumarinice. INR a fost dezvoltat pentru a le permite pacienților cărora li se administrează warfarină să compare valorile obținute la momente diferite și din laboratoare diferite. Semnificația clinică

a prelungirii INR și TP este identică. INR este preferat față de TP, deoarece este mai reproductibil și mai ușor de interpretat.

În ciuda modificărilor semnificative care apar în sistemul de coagulare, testele standard de coagulare, cum ar fi PT, INR și PTTA, nu se modifică în timpul sarcinii sau sunt ușor reduse. Prolungirea TP sau TTPA mai mare sau egală cu 1,5 ori sunt valori recomandate pentru a iniția transfuzia. Totuși, această prelungire variază în situații de hemoragie masivă, iar TP poate fi mai de încredere în aceste cazuri.

Concentrația de fibrinogen crește constant în timpul sarcinii de 1,74-3,56 ori față de valorile pre-graviditate, indiferent de hemodiluție. Concentrația de fibrinogen este singura variabilă independentă capabilă de a prezice o hemoragie post-partum (HPP) severă, transfuzie de patru sau mai multe unități de produse de sânge, proceduri invazive, cum ar fi embolizarea sau ligatura arterială, sau moartea. O concentrație de fibrinogen <2 g/L este predictivă pentru o HPP severă, cu o valoare predictivă pozitivă de 100%, pe când concentrația de fibrinogen >4 g/L prezice un rezultat favorabil.

Nivelul D-dimerilor crește pe parcursul sarcinii, iar la sfârșitul acesteia, nivelul depășește valoarea utilizată pentru diagnosticarea tromboembolismului la femeile care nu sunt gravide.

Unele centre monitorizează pacientele în timpul sarcinii prin măsurători repetate ale D-dimerilor și interpretează creșterea nivelurilor ca motiv pentru aplicarea terapiei anticoagulante. Există controverse cu privire la valoarea pragului D-dimerilor în diagnostic la femeile însărcinate și în post-partum pentru a exclude TEP. Intervalul de referință actual recomandat al D-dimerilor (≤ 500 ng/ml) pentru tromboembolismul venos la femeile care nu sunt însărcinate nu se aplică femeilor însărcinate și post-partum.

Valoarea pragului D-dimer pentru excluderea TEP după operația cezariană este încă nedefinită. Nu este definită valoarea limită a D-dimerilor pentru diagnosticul de TEP la 24 de ore după o cezariană. Valoarea limită de 800 ng/mL asigură o sensibilitate și o specificitate mai mare în

comparație cu pragul convențional de 500 ng/ mL. Având în vedere biodiversitatea D-dimerilor în timpul unei sarcini naturale, măsurătorile repetate pentru evaluarea TEP în timpul gestației nu au aplicație clinică.

Monomerul de fibrină (FM) este un alt marker care s-a sugerat a fi un indicator timpuriu al activării coagulării, deoarece trombina acționează asupra fibrinogenului pentru a scinda peptidele A și B, pentru a forma FM. Persoanele sănătoase au niveluri foarte scăzute de FM, iar acesta poate crește devreme în TEV. FM rămâne relativ stabil pe tot parcursul sarcinii în comparație cu alți biomarkeri. Prin urmare, monomerul de fibrină ar putea fi un potențial marker pentru hipercoagulabilitatea în sarcină.

În prezent, nu există încă intervale de referință pentru testele hemostatice universale în timpul sarcinii și post-partum. Gama de referință a markerilor de coagulare în gestație nu a fost standardizată, ceea ce poate influența negativ aplicarea clinică și poate duce la supradiagnostic clinic și la supratratement.

Testele viscoelastice. Acestea sunt teste care măsoară în timp real formarea, rezistența și liza cheagurilor. Cele două tipuri de teste viscoelastice sunt tromboelastografia (TEG) și tromboelastometria rotațională (ROTEM). În sarcina la termen, dar cu atât mai mult în travaliu, formarea cheagurilor este mai rapidă, cu o amplitudine maximă mai mare.

Abordarea multidisciplinară. În perioada sarcinii, nașterii și în post-partum, decizia pentru anticoagulare ar trebui să fie luată, în mod ideal, cu ajutorul unui obstetrician/subspecialist în medicină materno-fetală, al unui specialist cu expertiză în tromboză/ hemostază (hematolog), al unui flebolog sau specialist vascular și al unui medic-anesteziolog (după caz). Din motivul complexității subiectului, o abordare de echipă multidisciplinară este optimă. Rolul acesteia este de a anticipa și de a facilita coordonarea îngrijirilor oferite gravidelor, parturientelor și lăuzelor, care necesită tromboprofilaxie, cu aportul specialiștilor din diferite domenii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. In: *Obstet. Gynecol.*, 2009; 114(6): 1326-1331.
2. Asakura H, Ohshita T, Suzuki S, Araki T. Correlation between grade III placenta and plasma antithrombin III activity in full term pregnancy. In: *Gynecol. Obst. Invest.*, 2001; 52: 417-450.
3. Atallah A, Piccin G, Dubernard G, et al. Fibrinogen for the prediction of severe maternal complications in placental abruption with fetal death after 24 weeks of gestation. In: *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2023; 160: 900-905.
4. Borsi SH, Shoushtari MH, MalAmir MD, Angali KA, Mavalizadeh MS. Comparison of the D-dimer concentration in pregnant women with or without pulmonary thromboembolism. In: *J. Family Med. Prim. Care*, 2020; 9(8): 4343-4347.
5. Bouma BN. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. In: *J. Tromb. Haemost.*, 2003; 1: 1566.
6. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. In: *Lancet*, 2010; 375(9713): 500-512.
7. Castaman G. Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease. In: *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 2013; 5(1): e2013052.
8. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of post-partum hemorrhage. In: *J. Tromb. Haemost.*, 2007; 5: 266-273.
9. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. In: *Blood*, 2017; 130(21): 2271-2277.
10. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, et al. Association between fibrinogen level and severity of post-partum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. In: *Br. J. Anaesth.*, 2012; 108: 984-989.
11. Cui C, Yang S, Zhang J, et al. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. In: *Thromb. Res.*, 2017; 156: 82-86.

12. Dasanayake DLW, Costa Y, Weerawardana A. Management of thrombocytopaenia in pregnancy. In: *Sri Lanka J. Obstet. Gynaec.*, 2021; 43: 259-268.
13. Davies JR, Fernando R, Hallworth SP. Hemostatic function in healthy pregnant and preeclamptic women: an assessment using the platelet function analyzer (PFA-100) and thromboelastograph. In: *Anesth. Analg.*, 2007; 104(2): 416-420.
14. Dignat-George F. Inserm/ Laboratoire d'hématologie, Hôpital La Conception, Marseille. 43th ed. Marseille: Colloque national des biologistes des hôpitaux; 2015.
15. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007; 197(5): 457.e1–457.e21.
16. Favaloro EJ, McVicker W, Hamdam S, et al. Improving the harmonisation of the International Normalized Ratio (INR): Time to think outside the box? In: *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2010; 48: 1079-1090.
17. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe post-partum haemorrhage study. In: *Intens. Care Med.*, 2011; 37: 1816-1825.
18. Georgescu Carmen. *Aspecte ale patologiei coagulării în sarcină*. Teză de doctorat, UMF „Carol Davila”, București, 2006.
19. Gierula M, Ahnström J. Anticoagulant protein S-New insights on interactions and functions. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2020; 18: 2801-2811.
20. Golino P. Role of tissue factor pathway inhibitor in the regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. In: *Cardiovasc. Drug Rev.*, 2002; 20(1): 67.
21. Gong JM, Shen Y, He YX. Reference Intervals of Routine Coagulation Assays During the Pregnancy and Puerperium Period. In: *J. Clin. Lab. Anal.*, 2016; 30(6): 912-917.
22. Goodacre S. Variation in the diagnostic performance of D-dimer for suspected deep vein thrombosis. In: *QJM*, 2005; 98(7): 513.
23. Harmening D. *Clinical Hematology*, Ed. V. 2009: 668-674.

24. Hayashi M, Hamada Y, Ohkura T. Thrombin-antithrombin complex and alpha-2-plasmin inhibitor-plasmin complex levels after cesarean section in normal pregnancies and pre-eclampsia. In: *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2003; 82(2): 213–216.
25. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003; 29(2): 125–130.
26. Isermann B, Sood R, Pawlinski R, et al. The thrombomodulin-protein C system is essential for the maintenance of pregnancy. In: *Nat. Med.*, 2003; 9: 331-337.
27. James A. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. In: *Obstet. Gynecol.*, 2011; 118(3): 718-729.
28. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the post-partum period: incidence, risk factors, and mortality. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194(5): 1311-1315.
29. James AH, Rhee E, Thames B, Philipp CS. Characterization of antithrombin levels in pregnancy. In: *Thrombosis Research*, 2014; 134(3): 648-651.
30. Juxian Tang J, Lin Y, Mai H, et al. Meta-analysis of reference values of haemostatic markers during pregnancy and childbirth. Review Article. In: *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.*, 2019; 58(1): 29-35.
31. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. A longitudinal study of factor XIII activity, fibrinogen concentration, platelet count and clot strength during normal pregnancy. In: *Thromb. Res.*, 2014; 134(3): 750-752.
32. Katz D, Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. In: *Br. J. Anaesth.*, 2015; 115 (Suppl. 2): 75-88.
33. Katz D, Bellin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. In: *Br. J. Anaesth.*, 2015; 115: 75-88.
34. Kaur K, Grover S, Kukar N, et al. The Association of Serum Fibrinogen Levels With the Severity of Primary Post-partum Hemorrhage: A Prospective Study. In: *Cureus*, 2024, 16(10): e71397.
35. Kitchens CS. *To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT*. First published: 09 September 2005.

36. Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. In: *Transfus. Apher. Sci.*, 2005; 32: 239-246.
37. Kristoffersen AH, Petersen PH, Bjørge L, et al. Concentration of fibrin monomer in pregnancy and during the post-partum period. In: *Ann. Clin. Biochem.*, 2019; 56(6): 692–700.
38. Kumar A, Srivastava U. Role of routine laboratory investigations in preoperative evaluation. In: *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, 2011; 27(2): 174-179.
39. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. In: *Ann. Med.*, 2012; 44(8): 805-816.
40. Lijfering WM, Mulder R, ten Kate MK, et al. Clinical relevance of decreased free protein S levels: Results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. In: *Blood*, 2009; 113: 1225-1230.
41. Lippi G, Favaloro EJ. Activated partial thromboplastin time: New tricks for an old dogma. In: *Semin. Thromb. Hemost.*, 2008; 34: 604-611.
42. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Pharmacogenetics of vitamin K antagonists: Useful or hype? In: *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2009; 47: 503-515.
43. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, et al. Shortened activated partial thromboplastin time: Causes and management. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2010; 21: 459-463.
44. Loudon KA, Pipkin FB, Heptinstall S, et al. A longitudinal study of platelet behaviour and thromboxane production in whole blood in normal pregnancy and the puerperium. In: *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1990; 97: 1108-1114.
45. Mina A, Favaloro EJ, Mohammed S, et al. A laboratory evaluation into the short activated partial thromboplastin time. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2010; 21: 152-157.
46. Mitran M, Georgescu C, Vlădăreanu S. *Hipercoagulabilitatea în sarcină. Modificări adaptative și patologice*. MEDICHUB MEDIA, 2015. https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/ginecologia-ro/hipercoagulabilitatea-in-sarcina-modificari-adaptative-si-patologice-id-1798-cmsid-65?srsid=AfmBOopog3hweG5_WWG7hQbpFE4vXTNJsTvWSA9UMu6162v1mbAD0TA

47. Moiz B. A Review of Hemostasis in Normal Pregnancy and Puerperium. In: *Nat. J. Health Sci.*, 2017; 2: 123-127.
48. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2004; 2: 1202-1204.
49. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3: 1894-1904.
50. Nanu D. Tratamentul anticoagulant în sarcină. In: *Obst.-Ginec.* LIV, 2009: 129-136.
51. Olson JD. D-dimer: an overview of hemostasis and fibrinolysis, assays, and clinical applications. In: *Adv. Clin. Chem.*, 2015; 69: 1-46. Moiz B. A Review of Hemostasis in Normal Pregnancy and Puerperium. In: *Nat. J. Health Sci.*, 2017; 2: 123-127.
52. Othman M, Pradhan A. Laboratory Testing of Hemostasis in Pregnancy: A Brief Overview. In: *Methods Mol. Biol.*, 2023; 2663: 111-125.
53. Patel RK. Risk factors for venous thrombosis. In: *Tromb. Hemost.*, 2003; 90(5): 835. Byrne KM. Platelet: key player in hemostasis. In: *Adv. Med. Lab. Prof.*, 2006: 18-21.
54. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. In: *Haemophilia*, 2008, 14(6): 1229-1239.
55. Prisco D., Ciuti G., Falciani M. Hemostatic changes in normal pregnancy. In: *Haematologica reports*, 2005; 1(10): 1-5.
56. Refaai MA, Riley P, Mardovina T, et al. The clinical significance of fibrin monomers. In: *Thromb. Haemost.*, 2018; 118(11): 1856–1866.
57. Rosenkranz A, Hiden M, Leschnik B, et al. Calibrated automated thrombin generation in normal uncomplicated pregnancy. In: *Thromb. Haemost.*, 2008; 99: 331-337.
58. Said JM, Ignjatovic V, Monagle PT, et al. Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy: implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy. In: *Thromb. Haemost.*, 2010; 103(5): 984-988.

59. Sainio S, Kekomaki R, Riikonen S, Teramo K. Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. In: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2000; 79: 744-749.
60. Samama CM, Simon L. Detecting coagulation disorders of pregnancy: bleeding time or platelet count? In: *Can. J. Anaesth.*, 2001; 48(6): 515-518.
61. Shamshirsaz AA, Paidas M, Krikun G. Preeclampsia, hypoxia, thrombosis, and inflammation. In: *J. Pregnancy*, 2012; 2012: 374047.
62. Sheu JR, Hsiao G, Lin WY, et al. Mechanisms involved in agonist-induced hyperaggregability of platelets from normal pregnancy. In: *J. Biomed. Sci.*, 2002; 9: 17-25.
63. Shreeve NE, Barry JA, Deutsch LR, Gomez K, Kadir RA. Changes in thromboelastography parameters in pregnancy, labor, and the immediate post-partum period. In: *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2016; 134(3): 290-293.
64. Siennicka A, Kłysz M, Chelstowski K, et al. Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study. In: *Biomed. Res. Int.*, 2020; 2020: 3192350.
65. Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy. In: *Thromb. Haemost.*, 2010; 103(4): 718-727.
66. Tlamçani I, El Mouh N, Amrani K, Amrani Hassani M. Pregnancy and Hemostasis: From Physiology to Pathological States. In: *Clin. Res. Hematol.*, 2018; 1(1): 1-7.
67. Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. In: *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2005; 119: 185-188.
68. Uszyński M, Żekanowska E, Kotzbach M, Uszyński W, Kotzbach R. Protein C, protein S, and thrombomodulin in amniotic fluid. A preliminary study. In: *J. Perinat. Med.*, 2006; 34: 289-292.
69. Valera MC, Parant O, Cenac C, et al. Platelet adhesion and thrombus formation in whole blood at arterial shear rate at the end of pregnancy. In: *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2015; 74: 533-541.

70. Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous Thromboembolism in Pregnancy: Challenges and Solutions. In: *Vasc. Health Risk Manag.*, 2023; 19: 469-484.
71. Wang W, Long K, Deng F, et al. Changes in levels of coagulation parameters in different trimesters among Chinese pregnant women. In: *J. Clin. Lab. Anal.*, 2021; 35: e23724.
72. Williams JL. Introduction: new direction in haemostasis and coagulation. In: *Clin. Lab. Sci.*, 2007; 20(4): 215.
73. Xiao H, Yu W, Li L, et al. Trimester-specific reference intervals of hemostasis biomarkers for healthy pregnancy. In: *Scan. J. Clin. Labor. Investig.*, 2023; 83(6): 379–383.
74. Ye Won Jung, Dan Bit Park, Suk Jeong An, et al. Changes in Protein C and Protein S Activities and the Association with Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant Korean Women. In: *Lab. Med.*, 2024; 14(2): 82-89.
75. Zhang L, Chen Y, Liu W, et al. Predictive value of D-dimer and analysis of risk factors in pregnant women with suspected pulmonary embolism after cesarean section. In: *BMC Pulm. Med.*, 2021; 21(1): 391.

Capitolul 2. TROMBOPROFILAXIA ÎN TIMPUL SARCINII, PERIOADEI INTRANATALE ȘI POST-PARTUM

2.1. Managementul antenatal al femeilor cu risc de tromboembolism venos (TV)

Aprecierea factorilor de risc pentru TEV

Pentru femeile gravide/ lăuze, aprecierea riscului trombotic se recomandă în următoarele situații:

- la luarea în evidență de către medicul de familie sau prenatal la vizita de planificare a sarcinii (tabelul 2, Anexa 1);
- în perioada antenatală (reevaluare), în comun cu medicul-ginecolog, la 12 săptămâni de gestație (tabelul 2, Anexa 1);
- în perioada antenatală la, fiecare spitalizare a gravidei, riscul se va reevalua (tabelul 2, Anexa 1);
- în perioada post-partum (Anexa 2).

A.1. Standard. Toate gravidele trebuie să fie supuse unei evaluări documentate a factorilor de risc pentru TEV la începutul sarcinii sau înainte de sarcină.

Sursa: RCOG 37, Gradul de recomandare C

A.2. Standard. Evaluarea riscului pentru TEV trebuie repetată dacă gravida este internată din orice motiv sau dezvoltă alte probleme intercurrente.

Sursa: RCOG 37, Gradul de recomandare C

Aprecierea individuală a riscului trombotic înainte de sarcină sau în I trimestru al sarcinii se va efectua conform Algoritmului *Evaluarea și managementul riscului de tromboembolism venos în obstetrică* (tabelul 2, Anexa 1). Toate femeile vor fi evaluate de către medicul de familie, folosind formularul de evaluare a riscului de TEV, în momentul luării în evidență și, repetat, de către medicul-ginecolog la prima vizita. Evaluarea timpurie a riscului și inițierea tromboprolaxiei adecvate sunt extrem de importante, luând în considerare riscurile trombotice crescute, asociate cu complicații în primul trimestru. De exemplu, hiperemeza gravidă mărește de 2,5 ori riscul de TEV (95% CI 2–3,2), iar acest lucru are implicații ulterioare negative.

Evaluările vor fi documentate în fișa de evidență a gravidei, cu enumerarea factorilor de risc, a scorului calculat, cu prescrierea anticoagulantului, calcularea dozei și a duratei tromboprolaxiei. În cazul pacientelor spitalizate pe parcursul sarcinii în secțiile *Patologie a sarcinii/Urgențe obstetricale*, riscul va fi evaluat și documentat în fișa medicală de staționar. Pentru fiecare spitalizare, scorul/ riscul va fi revizuit de către medicul-obstetrician.

Notă. Lista factorilor de risc enumerați în tabelul 2 nu este exhaustivă, iar dovezile existente nu permit determinarea unei estimări exacte și precise a riscului de TEV din combinațiile diferiților factori de risc menționați. Există și alte afecțiuni care măresc riscul de TEV. În general, afecțiunile autoimune și cele inflamatorii active trebuie considerate factori de risc.

a) Dacă trombofilia cu risc scăzut este cunoscută la o femeie cu antecedente familiale de TEV prezintă la o rudă de gradul I, tromboprolaxie post-partum trebuie continuată timp de șase săptămâni.

b) $IMC \geq 30 = 1$; $IMC \geq 40 = 2$.

Tabelul 2. Factori de risc pentru TEV

Factori de risc	Scor
Factori de risc preexistenți	
TEV anterior (cu excepția unui eveniment unic, legat de o intervenție chirurgicală majoră)	4
TEV anterior, provocat de o intervenție chirurgicală majoră	3
Trombofilie cu risc crescut cunoscută	3
Comorbidități medicale, de ex.: cancer, insuficiență cardiacă; lupus eritematos sistemic activ, poliartropatie inflamatorie sau boală inflamatorie intestinală; sindrom nefrotic; diabet zaharat tip I cu nefropatie; boală cu celule falciforme; consum de droguri intravenoase	3
Istoric familial de TEV neprovocat/ nelegat de estrogeni, la o rudă de gradul I	1
Trombofilie cu risc scăzut cunoscută (fără TEV)	1a
Vârsta (>35 de ani)	1
Obezitate	1 sau 2b
Paritate ≥3	1
Fumat	1
Vene varicoase grosolane	1
Factori de risc obstetricali	
Preeclampsie în sarcina curentă	1
FIV/ tehnici de reproducere asistată (numai antenatal)	1
Sarcină multiplă	1
Operație cezariană urgentă în naștere	2
Operație cezariană electivă	1
Naștere instrumentară cavitara/ rotațională	1
Travaliu prelungit (>24 de ore)	1
HPP (>1000 ml sau transfuzie)	1
Naștere prematură <37 săptămâni în sarcina curentă	1
Deces antenatal în sarcina curentă	1
Factori de risc tranzitorii	
Orice intervenție chirurgicală în timpul sarcinii sau al puerperului, cu excepția reparației imediate a perineului (de ex.: apendicectomie, sterilizare post-partum)	3
Hiperemeză gravidică	3
Hiperstimulare ovariană (doar în primul trimestru)	4
Infecție sistemică actuală	1
Imobilizare, deshidratare	1
Covid-19	1
Total:	

Calcularea riscului de TEV (RCOG 2015)

- Dacă scorul total antenatal ≥ 4 , se va lua în considerare tromboprofilaxia din primul trimestru de sarcină și se va continua șase săptămâni post-partum.
- Dacă scorul total antenatal $= 3$, se va lua în considerare tromboprofilaxia de la 28 de săptămâni și se va continua șase săptămâni post-partum.
- Dacă scorul total postnatal ≥ 2 , se va lua în considerare tromboprofilaxia pentru cel puțin 10 zile.
- Dacă scorul total postnatal > 3 , tromboprofilaxia va fi prelungită până la șase săptămâni post-partum.
- Tromboprofilaxia se va lua în considerare la orice internare a gravidei în staționar.
- În caz de internare prelungită (≥ 3 zile) sau reinternare în perioada post-partum, se va lua în considerare tromboprofilaxia.
- În caz de hiperemeză gravidică, tromboprofilaxia se va iniția pe toată durata hiperemezei.
- În caz de sindrom de hiperstimulare ovariană, tromboprofilaxia va fi prelungită până la sfârșitul primului trimestru de sarcină.

Pentru pacientele cu risc de sângerare identificat, se va discuta echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză cu un hematolog specializat în tromboza la gravide.

Notă. Factorii de risc multipli măresc riscul de TEV. În perioada antenatală, acesta este maxim în al treilea trimestru de sarcină. Ca abordare pragmatică a femeilor cu factori de risc (cu excepția TEV în antecedente), se recomandă tromboprofilaxia cu HGMM pe toată perioada sarcinii dacă există patru sau mai mulți factori de risc, inițierea tromboprofilaxiei de la 28 de săptămâni dacă există trei factori de risc și tromboprofilaxie postnatală în caz că sunt prezenți doar doi factori de risc.

A.3. Standard. La orice gravidă cu patru sau mai multe puncte acumulate din lista de factori de risc indicați în Anexa I și tabelul 2, va fi aplicată tromboprofilaxia cu HGMM pe toată perioada antenatală și administrarea HGMM profilactic va fi prelungită timp de șase săptămâni postnatale. Reevaluarea riscului pentru TEV postnatal este necesară și trebuie să fie efectuată în post-partum.

Sursa: RCOG 37, Gradul de recomandare D.

A.4. Standard. La orice gravidă cu trei puncte acumulate din lista de factori de risc prezentați în Anexa I și tabelul 2, va fi inițiată tromboprofilaxia cu HGMM începând cu 28 de săptămâni și administrarea HGMM profilactic timp de șase săptămâni postnatal. Este necesară o reevaluare a riscului TEV în perioada post-partum.

Sursa: RCOG 37, Gradul de recomandare D.

A.5. Standard. La gravida cu două puncte acumulate din lista de factori de risc prezentați în Anexa I și tabelul 2 (altele decât TEV sau trombofilia în antecedente), tromboprofilaxia cu HGMM va fi administrată timp de cel puțin 10 zile post-partum.

Sursa: RCOG 37, Gradul de recomandare D.

TEV anterior

Femeile cu TEV în antecedente au un risc crescut de recidivă în timpul sarcinii și în post-partum, cu rate raportate de recurență de 2-11%. Riscul de recidivă pare să fie constant pe toată perioada sarcinii.

Nu există studii randomizate pe care să se bazeze măsurile de prevenire a TEV prenatal la femeile cu TEV în anamneză, de aceea deciziile se bazează pe estimări din studiile observaționale. Dovezile din studiile prospective și retrospective sugerează că riscul de recidivă în perioada prenatală este scăzut, dacă TEV anterior a fost provocat de un factor de risc major

tranzitoriu, care nu mai este prezent. În afara sarcinii, riscul de recidivă este mai mic la femeile cu TEV, care complică o intervenție chirurgicală majoră, decât la cele provocate de alți factori de risc tranzitorii nechirurgicali.

Toate femeile cu TEV anterior sarcinii ar trebui să continue profilaxia în perioada post-partum, deoarece aceasta este perioada cu cel mai mare risc pentru complicații trombotice. A se vedea Standardul C.1.

Femeilor cu TEV în anamneză trebuie să li se ofere consiliere înainte de sarcină și să li se elaboreze un plan individualizat de management prospectiv pentru tromboprofilaxia în timpul sarcinii. Femeile care rămân însărcinate înainte de a primi o astfel de consiliere, ar trebui să fie îndrumate – cât mai curând posibil în sarcină – la un medic cu expertiză în tromboză în timpul sarcinii.

Notă. Acolo unde documentația obiectivă nu este disponibilă, diagnosticul anterior de TEV poate fi presupus în cazurile în care femeia prezintă anamneza detaliat și a folosit tratament anticoagulant terapeutic prelungit (mai mult de șase săptămâni).

A.6. Standard. Femeilor cu TEV anterior (cu excepția celor cu un singur TEV anterior, legat de intervenții chirurgicale majore, și fără alți factori de risc) trebuie să li se ofere tromboprofilaxie cu HGMM pe toată perioada antenatală.

Sursa: RCOG 37, Gradul de recomandare C.

Prevenirea TEV la femeile însărcinate care au trombofilie și fără TEV anterior

Trombofilia este o patologie asociată cu un risc crescut de tromboză și poate fi fie ereditară (moștenită), fie dobândită. Majoritatea studiilor care au examinat riscul de TEV în sarcină s-au concentrat pe trombofiliile ereditare. S-a raportat că aproximativ 50% din TEV asociate sarcinii sunt însoțite de trombofilii moștenite, aceste anomalii sunt foarte frecvente și sunt prezente în mod colectiv la cel puțin 15% din populație.

Trombofiliile ereditare ce au potențialul de a crește riscul trombotic, conform Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, sunt reprezentate de: factorul V Leiden, mutația G20210A în gena protrombinei, deficitul de proteină S, deficitul de proteină C și deficitul de antitrombină III. Conform recomandărilor, screeningul pentru aceste mutații trebuie aplicat la toate gravidele cu istoric de tromboembolism venos.

Mutația factorului V Leiden este cea mai frecventă formă de trombofilie ereditară, cu transmitere autozomal dominantă cu penetrație incompletă, având o incidență variabilă de la 2-3% până la 10-15% în Europa.

Conform datelor revizuirilor care au evaluat legătura dintre trombofilie și TEV asociat sarcinii, cele mai mari riscuri au fost legate de *homozigozitatea pentru factorul V Leiden sau varianta protrombină G20210A*. Femeile însărcinate și care au cele mai frecvente trombofilii ereditare (adică heterozigote pentru factorul V Leiden sau varianta protrombină G20210A), au avut riscuri mai mici. Tromboza datorată mutației în gena protrombinei poate apărea sub forma trombozei venoase profunde la nivelul membrelor inferioare sau poate lua forma tromboembolismului pulmonar. Mutația genei protrombinei are o transmitere autozomal dominantă, fiind responsabilă de până la 17% din evenimentele de tromboembolism venos din timpul sarcinii.

Deficiențele de antitrombină, proteină C și proteină S au fost asociate cu creșteri moderate ale riscului de TEV. Deficitul de antitrombină (AT) este o afecțiune rară, însă cu potențial trombogenic înalt. Aproape toate tipurile de deficit de antitrombină sunt heterozigote, iar tipul homozigot este incompatibil cu viața sau determină un fenotip trombotic sever.

Proteina C, împreună cu proteina S, contribuie la procesul natural de anticoagulare prin inactivarea factorilor Va și VIIIa, controlând procesul de generare a trombinei. Deficitul de proteină S are o transmitere autozomal dominantă. Deficitul moderat al acestei proteine pare să afecteze aproximativ 1 din 500 persoane, iar deficitul sever se întâlnește extrem de rar. Incidența

deficitului de proteină C este rară pentru forma severă (0,2%). Totuși, deficitul acesteia provoacă un risc mai mare de tromboză dacă este combinat cu mutația factorului V Leiden.

Riscurile absolute estimate de TEV sugerează un risc scăzut de tromboză (0,5-1,2% din sarcinile afectate) pentru majoritatea trombofiliilor moștenite, cu excepția poate pentru purtătorii homozigoți ai factorului V Leiden sau mutațiile de protrombină, unde riscul estimat constituie aproximativ 4%.

Astfel, vom considera:

- ***Trombofilie cu risc scăzut*** (fiecare din următoarele):
 - ✓ factor V Leiden heterozigot,
 - ✓ heterozigoția cu mutația genei protrombină G20210A,
 - ✓ rezistența la proteina C activată,
 - ✓ rezistența la proteina S activată,
 - ✓ hiperhomocisteinemiile,
 - ✓ inhibitorul activatorului de plasminogen (PAI),
 - ✓ gena metilentetrahidrofolat reductaza (MTHFR).
- ***Trombofilii cu risc ridicat***, care includ:
 - ✓ homozigoția factorului V Leiden,
 - ✓ homozigoția mutației genei protrombină G20210A,
 - ✓ heterozigoția pentru factorul V Leiden combinat cu mutația protrombină G20210A,
 - ✓ deficitul de proteină C sau proteină S,
 - ✓ deficitul de antitrombină,
 - ✓ sindromul antifosfolipidic.

Notă. În mod ideal, evaluarea pentru trombofilie ar trebui să fie efectuată atunci când pacienta nu este însărcinată, nu are un eveniment trombotic acut și nu folosește anticoagulate. Testarea deficitului de proteină S este mai puțin sigură în timpul sarcinii, deoarece nivelurile scad odată cu creșterea vârstei gestaționale.

Un istoric familial pozitiv de TEV mărește riscul acestei afecțiuni de 2-4 ori, în funcție de numărul de rude afectate, iar subiecții trombofili fără antecedente personale sau familiale de TVP sau EP au rate mai mici de TEV decât cei cu trombofilie și antecedente familiale pozitive. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că multe dintre evenimente au avut loc în perioada post-partum și aceste estimări ale riscului sunt foarte imprecise, în special pentru trombofiliile mai puțin frecvente.

Luând în considerare ultimele studii, pacienților cu trombofilii cu risc scăzut nu li se va prescrie tromboprolaxie, ci doar supraveghere și monitorizarea sarcinii.

Prezența trombofiliilor cu risc scăzut este totuși un factor de risc care, alături de alți factori de risc posibili din Anexa 1, ar putea fi un motiv suficient pentru inițierea tromboprolaxiei. Există un dezacord considerabil între ghidurile actuale cu privire la indicația profilaxiei trombozei antepartum la femeile însărcinate cu deficiențe de antitrombină, proteină C sau proteină S. Conform ACOG, pacienților cu trombofilie cu risc crescut, adică celor cu deficit de antitrombină, proteină S sau proteină C și mutația factorului V homozigot, trebuie indicat tratamentul anticoagulant în doză profilactică.

RCOG recomandă ca pacienților cu istoric de tromboembolism venos și deficit de antitrombină să li se prescrie anticoagulante în doze profilactice atât pe parcursul sarcinii, cât și în perioada de lăuzie. Societatea Canadiană de Obstetrică și Ginecologie recomandă testarea mutațiilor pentru trombofilii după un episod de TEV. Incoerența recomandărilor rezultă probabil din utilizarea diferitelor praguri de risc pentru sugerarea profilaxiei și din îngrijorările cu privire la riscurile TEV prezentate în studii mai vechi, care sugerează că acestea sunt trombofilii cu risc ridicat (studii despre care actualmente se consideră că au anumite limitări metodologice).

Tabelul 3. Administrarea tromboprofilaxiei pacientelor cu trombofilii ereditare

Scenariu posibil	Management antepartum	Management post-partum
Trombofilie cu risc scăzut fără TEV anterior	Supraveghere* fără terapie cu anticoagulante	Supraveghere fără terapie cu anticoagulante sau terapie cu anticoagulante profilactică post-partum dacă pacienta are factori de risc suplimentari
Trombofilie cu risc scăzut, cu antecedente familiale (rudă de gradul I) de TEV	Supraveghere* fără terapie cu anticoagulante sau administrare profilactică a HGMM/ HNF	Tromboprofilaxie post-partum sau HGMM/ HNF în doză intermediară
Trombofilie cu risc scăzut cu un singur episod anterior de TEV, pacienta nu folosește terapie anticoagulantă pe termen lung	HGMM/ HNF în doză profilactică sau intermediară	Tromboprofilaxie post-partum sau HGMM/ HNF în doză intermediară
Trombofilie cu risc înalt fără TEV anterior	HGMM/ HNF în doză profilactică sau intermediară	Tromboprofilaxie post-partum sau HGMM/ HNF în doză intermediară
Trombofilie cu risc înalt cu un singur episod de TEV anterior sau o rudă de gradul I afectată, pacienta nu folosește terapie cu anticoagulante pe termen lung	HGMM/ HNF în doză profilactică, intermediară sau în doză ajustată	Tromboprofilaxie post-partum cu HGMM/ HNF în doză intermediară sau ajustată timp de șase săptămâni
* Factorii de risc suplimentari relevanți pentru tromboprofilaxia post-partum includ travaliul prelungit, imobilitatea, infecția puerperală, moartea antenatală a fătului, hemoragia și transfuzia de sânge.		

Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor (RCOG) din Marea Britanie recomandă interpretarea rezultatelor testelor la trombofilii

ereditare de către un clinician cu expertiză specifică. De regulă, se va recomanda testarea pentru acest tip de trombofilii în prezența unei anamneze ce denotă un TEV în trecut.

Se va lua în considerare testarea pentru trombofilii a femeii gravide, chiar dacă aceasta nu are antecedente personale sau factori de risc pentru TEV, dar există antecedente de TEV neprovocat sau provocat de estrogeni la o rudă de gradul I a femeii, până la vârsta de 50 de ani. Testarea pentru trombofilii se va efectua în special dacă o rudă de gradul I a gravidei are trombofilie cunoscută (D).

A.7. Standard. Gravidele fără antecedente personale sau factori de risc pentru TEV, dar care au antecedente familiale de TEV neprovocat sau provocat de estrogeni la o rudă de gradul I, la vârsta sub 50 de ani, sunt eligibile pentru testarea trombofiliilor. Acest lucru va fi mai informativ dacă ruda are o trombofilie cunoscută.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare D.

Trombofiliile dobândite și cele mai frecvente în timpul sarcinii sunt sindromul antifosfolipidic (SAF) și hiperhomocisteinemia. Sindromul antifosfolipidic este asociat cu un risc crescut de TEV și complicații obstetricale ca: nașteri premature și pierderi recurente ale sarcinii, moarte fetală in utero și decolare prematură de placenta normal inserată, restricție de creștere intrauterină a fătului, preeclampsie severă cu debut timpuriu sau sindrom HELLP. Aproximativ 1% din paciente dezvoltă forma catastrofală a SAF, care se caracterizează prin complicații trombotice multiorganice în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.

Diagnosticul SAF se bazează pe criterii clinice și de laborator. *Criteriile clinice* includ:

- tromboză vasculară arterială, venoasă sau a vaselor mici, în orice țesut sau organ, confirmată prin examinări obiective (imagistică/ studii Doppler/ histopatologie) și/ sau morbiditate asociată sarcinii (unul sau

mai multe decese inexplicabile ale unui făt normal din punct de vedere morfologic după a 10-a săptămână de sarcină);

- una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut normal din punct de vedere morfologic înainte de cea de-a 34-a săptămână de sarcină din cauza eclampsiei sau a preeclampsiei severe ori a criteriilor ce reflectă insuficiență placentară (flux Doppler ombilical și/ sau uterin anormal, restricție de creștere intrauterină a fătului);
- trei sau mai multe avorturi spontane consecutive inexplicabile înainte de cea de-a 10-a săptămână de sarcină.

Criterii de laborator includ:

- anticoagulant lupic prezent în plasmă; în mod ideal, determinarea anticoagulantului lupic trebuie să fie efectuată înainte ca pacienta să inițieze folosirea anticoagulantelor, și/ sau
- anticorpi anticardiolipinici IgG și/ sau IgM în ser ori plasmă (prezenți la titruri corespunzătoare >99-a percentilă pentru populația generală sau mai mare decât 40 unități IgG fosfolipide sau IgM fosfolipide, și/ sau
- anticorpi anti-B2 glicoproteină-I IgG și/ sau IgM în ser ori plasmă prezenți la titruri corespunzătoare >99-a percentilă pentru populația generală așa cum este definită de laboratorul care efectuează analiza.

Notă. Criteriile de laborator trebuie să fie prezente de cel puțin două ori și la interval de cel puțin 12 săptămâni.

Standard. Pentru stabilirea diagnosticului de sindrom antifosfolipidic (SAF), este necesară prezența a minimum unui criteriu clinic și a unui criteriu de laborator.

Sursă: Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Gradul de recomandare C.

Prezența doar a anticorpilor anticardiolipinici este asociată cu cel mai scăzut risc de tromboză, în timp ce pozitivitatea concomitentă a lupusului anticoagulant, a anticorpilor anticardiolipinici și a anticorpilor anti-B2

glicoproteină-I este asociată cu cel mai mare risc de TEV.

A.8. Standard. Pentru gravidele cu criterii de laborator pentru SAF, dar fără criterii clinice, se recomandă supraveghere clinică pe durata sarcinii și post-partum. Doar prezența anticorpilor, fără toate criteriile necesare pentru stabilirea SAF, nu este un motiv pentru tromboprofilaxie. După naștere, anticoagularea va fi recomandată în caz de existență a antecedentelor familiale trombotice. Contraceptivele ce conțin estrogeni sunt contraindicate acestor gravide, deoarece sporesc riscul de TEV.

Sursă: Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Gradul de recomandare C.

Tromboprofilaxia primară nu este, în general, recomandată femeilor cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi, dar fără antecedente de tromboză, deoarece se cunosc relativ puține date despre efectele protectoare ale acidului acetilsalicilic în doze mici sau ale anticoagulantelor la această categorie de populație. Nu există linii directoare stricte de tratament pentru gravidele cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi, dar fără antecedente clinice de SAF. Opțiunile de tratament pot include: niciun tratament, numai acid acetilsalicilic în doze minime (150 mg pe zi) sau acid acetilsalicilic și o doză profilactică de HGMM. Cu toate acestea, majoritatea ghidurilor recomandă ca femeile însărcinate având anticorpi antifosfolipidici pozitivi să fie tratate cu acid acetilsalicilic în minidoze, în special femeile cu risc înalt de preeclampsie. Deciziile trebuie să se bazeze pe echilibrări individuale risc/beneficiu.

A.9. Standard. Pacientelor cu SAF și antecedente de tromboză venoasă sau arterială li se va administra, în timpul sarcinii, acid acetilsalicilic în minidoze (150 mg/zi) concomitent cu HGMM în doze profilactice.

Sursă: Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Gradul de recomandare A.

Tratamentul anticoagulant pe termen lung, inițiat la începutul sarcinii, este esențial pentru gravidele cu sindrom antifosfolipidic și accidente trombotice diagnosticate până la sarcină. Tratamentul cu anticoagulante orale va fi trecut pe doze terapeutice de enoxaparină pe tot parcursul sarcinii, cu trecere ulterioară înapoi la anticoagulante orale în perioada postpartum.

A.10. Standard. Gravidelor cu SAF bazat pe ≥ 3 pierderi recurente de sarcină la termen < 10 săptămâni sau 1 pierdere fetală la termenul sarcinii ≥ 10 săptămâni, li se recomandă anticoagulare cu doză profilactică de HGMM în perioada sarcinii și post-partum timp de șase săptămâni.

Sursă: Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Gradul de recomandare C.

A.11. Standard. Gravidelor cu SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, în absența antecedentelor de tromboză arterială sau venoasă, li se va oferi supraveghere clinică și acid acetilsalicilic în minidoze, combinat cu HGMM în doză profilactică, în caz de insuficiență placentară recurentă, vasculopatie și/ sau patologie placentară trombotică. Post-, timp de șase săptămâni, acidul acetilsalicilic în minidoze se va asocia cu HGMM în doză profilactică (Compartimentul E al prezentului protocol).

Sursă: Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Gradul de recomandare B.

În studiile randomizate controlate nu există date care să susțină recomandări pentru anumite doze de HGMM în timpul sarcinii. Seriile de cazuri prezintă doze profilactice mari, dar unii autori recomandă fie doze intermediare (75%), fie doze terapeutice complete de anticoagulant HGMM și acest lucru poate fi adecvat pentru SAF cu TEV sau evenimente arteriale recurente în antecedente.

A.12. Standard. Gravidelor cu TEV asociat cu sindrom antifosfolipidic (care vor fi adesea sub anticoagulare orală pe termen lung), trebuie să li se ofere tromboprofilaxie cu doze mai mari de HGMM (50%, 75% din doza terapeutică sau doză completă terapeutică) în perioada antenatală și timp de șase săptămâni după naștere sau până la revenirea la terapia anticoagulantă orală după naștere (Compartimentul E al prezentului protocol).

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

Hiperhomocisteinemiile. Mutațiile MTHFR sunt o cauză frecventă a nivelului crescut de homocisteină, care anterior era considerat un factor de risc pentru TEV. Cu toate acestea, datele recente sugerează că acesta reprezintă un factor de risc scăzut, iar mutațiile MTHFR nu s-au dovedit a crește riscul de TEV.

O metaanaliză efectuată de Robertson L. și coaut. n-a reușit să demonstreze o asociere între mutațiile MTHFR, hiperhomocisteinemia și TEV în sarcină.

În prezent, ACOG nu recomandă screeningul pentru mutațiile MTHFR sau măsurarea homocisteinei a jeun pentru evaluarea trombofiliilor și a riscului de TEV în timpul sarcinii.

Imobilitatea și călătoriile pe distanțe lungi

Datele privind riscul legat de imobilitate și călătoriile pe distanțe lungi în timpul sarcinii sunt limitate și este necesară extrapolarea din studiile efectuate asupra pacienților care nu sunt gravide.

Ghidul Institutului Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire (NICE) privind îngrijirea prenatală și Documentul de impact științific al RCOG privind călătoriile cu avionul în timpul sarcinii afirmă că aceste călătorii cu avionul pe distanțe lungi cresc riscul de TEV. Ghidul dat afirmă că toate călătoriile pe distanțe lungi – mai mult de patru ore (nu exclusiv cu avionul) – reprezintă un factor de risc pentru TEV în timpul sarcinii și

necesită tromboprofilaxie.

Unele studii au demonstrat că interacțiunea dintre diverși factori de risc, cum ar fi, de exemplu, IMC >25 și imobilizarea antepartum prelungită (definită ca „repaus strict la pat” cu o săptămână sau mai mult înainte de naștere), are un efect multiplicativ asupra riscului de TEV antepartum (aOR 62,3, IC 95% 11,5–337,7) și TEV post-partum (aOR 40,1, IC 95% 8,0–201,5) și, respectiv, necesită tromboprofilaxie conform tabelului 2.

Vârsta ca factor de risc pentru TEV

Datele privind vârsta sunt contradictorii, se sugerează însă un risc relativ modest crescut de mai puțin de două ori pentru femeile cu vârsta peste 35 de ani. Într-un studiu din Marea Britanie care a inclus o cohortă mare de populație în afara sarcinii, femeile din grupa de vârstă de 35-44 de ani au prezentat o rată de TEV cu 50% mai mare decât cele cu vârsta de 25-34 de ani. Rata TEV nu a crescut odată cu vârsta în perioada antepartum; cu toate acestea, în post-partum femeile cu vârsta ≥ 35 de ani au avut o majorare de 70% a riscului de TEV, comparativ cu cele de 25-34 de ani (corespunzând unui risc absolut în exces de 1,6 la 1000 de ani-persoană) (RCOG, 24). **RCOG indică vârsta mai mare de 35 de ani a femeii ca factor de risc trombotic antenatal și post-partum.**

Tromboprofilaxia la pacientele SARS-COVID

Sarcina nu crește susceptibilitatea la COVID-19, dar poate agrava evoluția clinică a bolii în comparație cu femeile de vârstă similară care nu sunt însărcinate. Una dintre cele mai de temut complicații ale COVID-19 este TEV. Gravidele cu COVID-19 pot avea un risc și mai mare de TEV. Ele dezvoltă mai des forme respiratorii severe în al treilea trimestru de sarcină și în puerperiu sau în caz de comorbidități asociate (obezitate, diabet, astm).

Severitatea COVID-19 în timpul sarcinii și post-partum necesită recomandări speciale privind tratarea evenimentelor trombotice acute și tromboprofilaxie. Unele recomandări pentru tratarea CAC (COVID-19

Associated Coagulopathy) la femeile însărcinate provin din rapoartele publicate privind femeile care nu sunt însărcinate, deci utilizarea acestor recomandări necesită mai multe precauții specifice. În cazurile severe de COVID-19, coagulopatia pare să fie legată de boala tromboembolică venoasă și arterială. Din motivul polimorfismului simptomelor, pacienții cu COVID-19 dezvoltă un sindrom de coagulare intravasculară distinct (tromboză microvasculară și endotelită), care necesită criterii de diagnostic speciale.

Riscul individual de TEV crește dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari. Profilaxia trebuie efectuată de preferință cu HGMM în doză profilactică. Această recomandare a fost făcută în primul rând pentru pacienții internați, dar profilaxia TEV în ambulatoriu trebuie să se bazeze pe aceleași criterii ca și profilaxia în spital.

Studiile bazate pe severitatea bolii au constatat un risc trombotic mai mare la gravidele cu COVID-19 sever decât la cele cu forme mai ușoare (6,6% față de 3,7%), cu rate similare de TVP sau EP. Până în prezent, nu s-a ajuns la un consens cu privire la doza optimă de HGMM pentru prevenirea evenimentelor trombotice. Unele studii pledează pentru doza profilactică standard, în timp ce altele pledează pentru o anticoagulare mai intensă.

Connors J.M. și coaut. rezumă următoarele caracteristici ale coagulopatiei la gravidele cu COVID-19:

1. O creștere inițială a fibrinogenului, D-dimerilor și modificări minime ale timpului de protrombină (TP), timpului de tromboplastină parțială activată (APTT) și numărului de trombocite.
2. O corelație între IL-6 și fibrinogenul crescut.
3. O relație a coagulopatiei cu severitatea bolii, care se corelează cu tromboinflamația.
4. D-dimerii crescuți au fost legați de creșterea mortalității premergătoare insuficienței multiple de organe și a coagulării intravasculare diseminate (CID).
5. Unele rapoarte au folosit D-dimerii ca marker pentru a decide intensitatea anticoagulării.

Al-Samkari H. și coaut. (de la Massachusetts General Hospital din Boston) au identificat trei factori predictivi pentru complicațiile trombotice la pacienții infectați cu COVID-19, considerându-i cruciali în reducerea morbidității asociate evenimentelor hemoragice la pacienții internați pentru infecția cu SARS-CoV-2 și, în același timp, utili atunci când se decide intensitatea anticoagulării:

- 1) DD >2500 ng/mL (OR ajustat = 5,28; p=0,003);
- 2) numărul de trombocite >450×10⁹/L (OR a = 3,29; p=0,045);
- 3) creșterea proteinei C reactive >100 mg/dL (OR a = 3,04; p=0,015).

Conform recomandărilor Societății Spaniole de Tromboză și Hemostază (2020), următorii factori vor fi considerați factori de risc trombotic înalt la pacienții cu COVID-19:

- forme de COVID-19 sever;
- proteina C reactivă >150 mg/L;
- D-dimerii >3000 ng/mL;
- feritina >1000 ng/mL;
- limfocitopenia <800×10⁶/L;
- IL-6 >40 pg/mL;
- istoric personal sau familial de boală trombotică venoasă;
- istoric personal de boală trombotică arterială;
- trombofilie biologică cunoscută;
- intervenții chirurgicale recente;
- sarcină.

A.13. Standard. Tuturor gravidelor cu infecție cu SARS-CoV-2 li se recomandă reevaluarea riscului de TEV în timpul sarcinii. Infecția dată ar trebui să fie considerată un factor de risc tranzitoriu și să determine o reevaluare fie de către medicul de familie, dacă pacienta se tratează ambulatoriu, fie de către medicul-obstetrician în cazul pacientei spitalizate.

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

La gravidele/ lăuzele cu COVID-19 internate în spital, se recomandă determinarea numărului de trombocite, a nivelului D-dimerilor, concentrației de feritină, proteinei C reactive, nivelului de limfocite și de interleukină-6 ca factori de risc trombotic.

Sursă: Recommendations for thromboprophylaxis and antithrombotic treatment in patients with COVID-19. Societatea Spaniolă de Tromboză și Hemostază. Punct de bună practică.

Parametrii proinflamatori și hemostatici trebuie monitorizați la fiecare 24 până la 48 de ore (în funcție de severitatea clinică), prin urmare, doza HGMM va fi reevaluată în funcție de evoluția acestora.

A.14. Standard. Tuturor gravidelor care au fost internate și au COVID-19 confirmat, trebuie să li se ofere tromboprofilaxie cu HGMM pentru 10 zile după externarea din spital. O durată mai lungă de tromboprofilaxie este recomandată pentru femeile cu morbiditate persistentă.

Sursă: RCOG. Gradul de recomandare D. Îngrijirea individualizată este posibilă.

Notă. O evaluare individualizată a riscului de tromboză și sângerare este importantă atunci când se decide asupra intensității anticoagulării. Sunt disponibile modele de evaluare a riscului trombotic și de sângerare la pacienții internați, dar aceste modele nu au fost validate pentru pacienții cu COVID-19. Anticoagularea de intensitate mai mare poate fi preferată pentru pacienții considerați a fi cu risc trombotic înalt și risc scăzut de sângerare. În prezent nu există dovezi directe de înaltă certitudine care să compare diferite tipuri de anticoagulante. Selectarea unui agent specific (de ex., heparină cu greutate moleculară mică, heparină nefracționată etc.) se poate baza pe disponibilitate, resursele necesare, familiaritatea și scopul de a minimiza utilizarea echipamentului de protecție personală sau expunerea personalului la COVID-19, precum și pe factori specifici pacientului (de ex., funcție renală, istoric de trombocitopenie indusă de heparină, preocupări cu privire la absorbția tractului gastrointestinal) (a se vedea Standardul E.1).

Pentru gravidele cu COVID-19 care nu necesită internare în spital trebuie efectuată o evaluare individualizată a necesității profilaxiei antitrombotice pe baza criteriilor clinice, factorilor de risc și istoricului trombotic personal și familial (conform tabelului 1). Dacă este necesar, HGMM va fi utilizată în doza obișnuită de profilaxie. În orice caz, pacientelor trebuie să li se acorde următoarele recomandări generale:

- Încurajarea mobilizării/ambulării.
- Evitarea statului în picioare sau așezat îndelungat și evitarea încrucișării picioarelor.
- Schimbarea poziției la fiecare 30-60 de minute.
- Efectuarea exercițiilor cu extremitățile inferioare (mișcări de flexie/extensie și mișcări circulare ale picioarelor).
- Evitarea deshidratării.

Notă. Pentru alte detalii, a se consulta *Protocolul clinic național* (PCN 371) „Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID19)”, accesând linkul <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2025/01/Protocolul-clinic-national-Infectia-cu-coronavirus-de-tip-nou-COVID-19-editia-X.pdf>.

Obezitatea. OMS definește obezitatea ca o acumulare anormală sau excesivă de grăsime, care poate fi dăunătoare sănătății, și este definită operațional atunci când indicele de masă corporală (IMC) este $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Riscul de TEV crește pe măsură ce IMC crește peste 25 kg/m^2 . Acesta este punctul de limită de la care se definește supraponderalitatea (IMC supraponderal de la 25 până la $29,9 \text{ kg/m}^2$), adică riscul crește chiar și cu valori ale IMC mai mici decât cele cu care se definește obezitatea. Asocierea dintre obezitate și TEV devine mai puternică pe măsură ce IMC se mărește. Obezitatea morbidă ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) depășește de patru ori incidența TEV.

Obezitatea este un factor de risc pentru TEV în timpul sarcinii și riscul sporește odată cu creșterea obezității. Obezitatea este asociată cu un risc mai mare de TEP (OR ajustat [aOR] 14,9, 95% CI 3,0–74,8) decât de TVP (aOR 4,4, 95% CI 1,6–11,9). Excesul de greutate (IMC 25-29,9) reprezintă însă un factor de risc slab pentru TEV în sarcină, având o prevalență în

populația fertilă de aproape 50% (nivel de dovezi 2++, RCOG 37a). A se vedea Standardul C.2.

În raport cu diabetul, diabetul gestațional se asociază cu o creștere discretă a riscului de TEV. Conform unor autori, diabetul pregestațional, care este asociat cu niveluri mai ridicate de hiperglicemie, ar dubla riscul de tromboză.

Tuturor femeilor cu obezitate de gradul 3 ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), chiar și în absența altor factori de risc, li se va administra profilaxia HGMM în doze adecvate greutateii lor timp de 10 zile după naștere (a se vedea recomandările în perioada post-partum).

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare D.

Tromboprofilaxia la paciențele cu intervenții pe cord în anamneză

Este necesar de solicitat sfatul consultantului-cardiolog în ceea ce privește anticoagularea la gravidele cu valve cardiace mecanice.

Anticoagularea pentru gravidele cu valve cardiace mecanice necesită consultul medicului-cardiolog.

A.15. Standard. Medicul de familie va referi pacienta cu intervenții pe cord în anamneză pentru consultul medicului-cardiolog/ cardiochirurg imediat după luarea gravidei în evidență (de ex., paciențele cu valve cardiace mecanice). Recomandare din Ghidul practic *Conduita tratamentului anticoagulant*, 2023.

În cazul în care medicul obstetrician-ginecolog constată că gravida cu intervenții pe cord în anamneză nu a fost referită la medicul-cardiolog/ cardiochirurg de către medicul de familie, el însuși va face această referire în mod obligatoriu.

Sursă: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/10/Ghid-practic-Conduita-tratamentului-anticoagulant-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.814-din-28.09.2023.pdf>

2.2. Managementul perioadei intranatale a femeilor cărora li se administrează tromboprofilaxie

În această etapă, principala problemă este riscul de complicații hemoragice la utilizarea tromboprofilaxiei farmacologice. În cazul unei nașteri planificate, dozele profilactice de HGMM sunt anulate cu cel puțin 12 ore înainte de naștere și pot fi reluate la cel puțin 4-6 ore după naștere dacă nu există riscul de sângerare (dacă acest risc este mare, conduita va fi individualizată).

- În caz de indicații de urgență pentru operația cezariană în timpul utilizării HNF sau HGMM, poate fi utilizat un antidot, cum ar fi protamini sulfat, la o rată de 1 mg la 100 unități de heparină.
- Absența sângerării poate fi determinată cel mai bine folosind datele tromboelastografiei (TEG). Pacientelor care prezintă un risc înalt de sângerare (previa, placenta accreta) combinat cu dezvoltarea trombozei venoase profunde li se va acorda o atenție specială.
- În caz de tromboză e necesară administrarea imediată a anticoagulantelor, însă riscul înalt de sângerare este o contraindicație pentru dozele lor terapeutice. În această situație, anticoagulantele se prescriu luând în considerare toate riscurile evidente (sângerarea) și cele potențiale (embolia pulmonară fatală) pentru viața femeii. Este necesar să se rezolve de urgență nașterea și apoi se prescriu doze terapeutice de heparină (HGMM), continuându-se administrarea lor în combinație cu antagoniști ai vitaminei K (warfarinum). Pentru femeile care nu alăptează, este permisă administrarea anticoagulantelor orale directe (ACOD).
- Nașterea prin operație cezariană depășește de patru ori riscul de TEV în comparație cu nașterea vaginală (aproximativ 3 la 1000 de paciente). Având în vedere acest risc înalt și pe baza extrapolării din datele perioperatorii, pentru toate parturientele este recomandată îmbrăcarea ciorapilor compresivi înainte de nașterea prin cezariană, cu mobilizarea

timpurie după intervenție.

- În orice tip de naștere, compresia elastică a extremităților inferioare este utilizată înainte de externarea din spital și, de preferință, până la șase săptămâni după naștere.
- Femeile care folosesc HGMM prenatal trebuie avertizate că în caz de sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul nu trebuie să-și mai injecteze HGMM.
- Aceste femei trebuie reevaluate la internarea în spital, iar dozele suplimentare trebuie prescrise de medic. Femeile însărcinate care primesc tromboprofilaxie ar trebui să fie informate despre următoarele:
 - ✓ Există un risc crescut de hemoragie post-partum (HPP) atât de >500 ml, cât și de >1000 ml în cazul utilizării prenatale a anticoagulantelor. Aceasta se poate întâmpla chiar și în cazul în care medicamentul este în doze profilactice și nu a fost administrat în ultimele 12-24 de ore.
 - ✓ Se constată un risc crescut de HPP la femeile care folosesc anticoagulante prenatal în scop profilactic, dar riscul pierderii de sânge și al transfuziei de sânge nu se consideră înalt.
 - ✓ Conduita activă a perioadei de delivrență placentară este recomandată pentru femeile care urmează tromboprofilaxie antenatală.
 - ✓ În cazul în care este planificată inducerea travaliului sau nașterea, HGMM trebuie întreruptă cu 24 de ore înainte, cu elaborarea unui plan cu echipa obstetricală, echilibrând riscul de hemoragie prin anticoagularea continuă și riscul unui episod tromboembolic.

În timpul nașterii operatorii, anestezia regională (epidurală, spinală, combinată spinoepidurală) este utilizată în prezent în 70-90% din cazuri, iar pentru a preveni o complicație atât de gravă precum hematomul epidural, trebuie să se respecte cu atenție intervalele dintre administrarea anticoagulantelor și efectuarea anesteziei regionale și a îndepărtării cateterului din spațiul epidural (tabelul 4).

Tabelul 4. Anestezie regională și anticoagulare

Medicament	Timp pentru un efect de vârf	T1/2	Timp acceptabil după medicament pentru inserarea blocului	Adminis-trarea medica-mentelor în timp ce cateterul este inserat	Timp după bloc, îndepărtarea cateterului pentru următoarea doză de medicament
Heparine					
Heparini natrium SC, profilaxie	<30 min.	1-2 h	4 h sau TTPA normal	Atent	6 h
Heparini natrium IV, doza terapeutică	<5 min.	1-2 h	4 h sau TTPA normal	Atent	6 h
HGMM SC, profilaxie	4 h	3-7 h	12 h	Atent	6 h
HGMM SC, tratament	4 h	3-7 h	24 h	Nu	6 h
Anticoagulante orale					
Warfarină	3-5 zile	4-5 zile	INR <1,4	Nu	6 h
ACOD					
Rivaroxaban, profilaxie	1-3 h	5-13 h	18 h	Nu	6 h
Rivaroxaban, tratament	1-3 h	5-13 h	24-48 h	Nu	6 h
Apixaban*	1-3 h	12 h	24-48 h	Nu	6 h
Edoxaban*	1-3 h	10-14 h	24-48 h	Nu	6 h
Dabigatran*	1-3 h	12-17 h	Nu este recomandat.	Nu	-
CrCl >80 ml/ min.	0,5-2 h	15 h	48 h	Nu	6 h
CrCl 50-80 ml/ min.	0,5-2 h	15 h	72 h	Nu	6 h
CrCl 30-50 ml/ min.	0,5-2 h	15 h	96 h	Nu	6 h
Antiplatechetare					
Acid acetilsalicilic	12-24 h	Irever-sibil	7 zile	Fără alte precauții	Fără alte precauții
Clopidogrel	12-24 h	Irever-sibil	7 zile	Nu	6 h
Antiinflamatoare nesteroidiene	1-12 h	1-12 h	Fără alte precauții	Fără alte precauții	Fără alte precauții

Anestezie și analgezie neuraxiale (epidurală sau spinală)

- Se va evita blocajul neuraxial la pacienții care folosesc anticoagulante terapeutice.
- Blocul neuraxial nu trebuie efectuat timp de șase ore după administrarea heparinei intravenos (IV).
- Heparini natrium IV nu trebuie administrată timp de 1 oră după blocarea neuraxială.
- Blocurile neuraxiale nu trebuie efectuate timp de 18 ore dacă CrCl <30 ml/min. după administrarea profilactică a HGMM.
- Blocurile neuraxiale nu trebuie efectuate timp de 36 de ore după administrarea enoxaparină sodium terapeutică dacă CrCl <30 mL/min.
- Cateterele epidurale nu trebuie îndepărtate în decurs de 12 ore după ultima doză profilactică de enoxaparină sodium și 24 de ore de la ultima doză terapeutică.
- A se evita utilizarea concomitentă a analgeziei epidurale și a anticoagulantelor orale. Dacă aceasta este inevitabil, în caz de warfarină se va asigura că INR <1,5 înainte de blocarea neuraxială sau de îndepărtarea cateterului epidural.

Notă. Toate medicamentele marcate cu semnul asterisc „*” nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din Republica Moldova.

B.1. Standard. Gravidele care primesc HGMM antenatal trebuie avertizate că, dacă au sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul, vor sista folosirea HGMM. Acestea trebuie reevaluate la internarea în spital, iar dozele suplimentare vor fi prescrise de către personalul medical din staționar.

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

B.2. Recomandare. Gravidele care primesc HGMM antenatal și care au programată operația cezariană electivă, trebuie să ia o doză tromboprolifactică de HGMM în ziua anterioară nașterii, iar în ziua

intervenției, orice doză de dimineață trebuie să fie omisă. Prima doză tromboticoprofilactică de HGMM trebuie administrată, în absența hemoragiei post-partum, la cel puțin 4-6 ore după nașterea vaginală sau la 6-12 ore după nașterea operatorie ori după operația cezariană și la cel puțin 4-6 ore după anestezia regională.

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

B.3. Standard. Parturientelor cu risc înalt de hemoragie, inclusiv hemoragie antepartum majoră, coagulopatie, hematom progresiv al plăgii, suspexie de sângerare intraabdominală și hemoragie post-partum, li se recomandă ciorapi compresivi sau dispozitive de compresie pneumatică intermitentă. De asemenea, poate fi administrată heparină nefracționată conform tabelului 5.

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

B.4. Standard. Dacă parturienta dezvoltă o problemă hemoragică în timpul tratamentului cu HGMM, tratamentul trebuie oprit și se va solicita sfatul unui specialist în hematologie. Tromboticoprofilaxia trebuie începută sau reluată de îndată ce riscul imediat de hemoragie este redus.

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

B.5. Standard. La parturientele cărora li se administrează/ se vor administra doze terapeutice de HGMM, se recomandă drenarea plăgii (drenuri abdominale și teaca mușchilor drepi abdominali) la operația cezariană, iar incizia cutanată trebuie închisă cu suturi întrerupte pentru a permite drenajul oricărui hematom.

B.6. Standard. Evaluarea riscului de TEV trebuie repetată intrapartum și imediat post-partum.

Grad de recomandare C.

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

B.7. Standard. Tehnicile de anestezie regională trebuie evitate până la cel puțin 12 ore după doza profilactică anterioară de HGMM. Când parturienta administrează doze terapeutice de HGMM, tehnicile de anestezie regională trebuie evitate cel puțin 24 de ore de la ultima doză de HGMM. HGMM nu trebuie administrată timp de cel puțin 4-6 ore după aplicarea rahianesteziei sau după ce cateterul epidural a fost îndepărtat, iar cateterul nu trebuie îndepărtat timp de 12 ore de la ultima administrare a HGMM.

Punct de bună practică.

Notă. Modificările protrombotice asociate sarcinii în sistemul de coagulare sunt maxime imediat după naștere. Cu toate acestea, pentru a permite utilizarea analgeziei sau a anesteziei regionale și pentru a minimiza riscul de hematom epidural, gravidele sunt sfătuite să întrerupă folosirea HGMM la începutul travaliului sau înainte de nașterea planificată. Analgezia regională poate fi efectuată numai după o discuție cu un medic-anestezistolog cu calificare superioară, în conformitate cu protocoalele anestezice obstetricale locale (<https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2021/07/Protocol-clinic-standardizat-in-anestezie.pdf>).

Este important să se discute cu femeia despre implicațiile tratamentului cu HGMM pentru analgezia regională înainte de travaliu sau de operația cezariană (Nivelul de dovezi 4).

2.3. Tromboprofilaxia în perioada post-partum

Riscul de TEV crește odată cu vârsta gestațională, atingând un maximum imediat după naștere. Riscul relativ post-partum este de cinci ori mai mare în comparație cu cel antepartum și într-o revizuire sistematică a literaturii s-a constatat că riscul de TEV post-partum a variat de la 21 la 84 de ori față de starea înainte de graviditate, în studii care au inclus un grup de referință intern. Riscul absolut a atins vârful în primele trei săptămâni post-partum (421 la 100.000 persoane-ani; risc crescut de 22 de ori).

Conform recomandărilor ACOG (2012), în absența factorilor de risc nu este nevoie de trombotprofilaxie farmacologică, este suficient să ne limităm la mobilizarea timpurie a pacienților (Gradul de recomandare IB). Indiferent de modalitatea de naștere și de anestezie, pacienta trebuie mobilizată cât mai devreme posibil – la câteva ore după naștere sau după intervenția chirurgicală (a se vedea mai jos 2.4. *Trombotprofilaxia nemedicamentoasă*).

Puncte-cheie ale administrării trombotprofilaxiei în perioada post-partum

Trombotprofilaxia trebuie începută sau reluată de îndată ce riscul imediat de hemoragie este redus.

- Pentru minimizarea riscului de hemoragie post-partum, dozele de trombotprofilaxie cu HGMM vor fi reluate la cel puțin 4-6 ore după nașterea vaginală sau între 6 și 12 ore după nașterea operatorie ori după operația cezariană.
- Trombotprofilaxia postnatală pentru femeile care au primit HGMM antenatal ar trebui să aibă un plan postnatal, documentat de un obstetrician în fișa medicală.
- Toate femeile au nevoie de reevaluare imediată după naștere, iar scorul trebuie să fie indicat în fișa medicală, conform tabelului 4.
- Pentru toate femeile care necesită HGMM, trebuie să se evite orice întârziere în administrare.
- Este necesară o evaluare a factorilor de risc în urma dezvoltării oricăror complicații, cum ar fi HPP secundară, preeclampsie postnatală, infecție sau imobilitate crescută.

C.1. Standard. Riscul de TEV trebuie să fie reevaluat suplimentar tuturor femeilor după naștere.

<i>Sursă:</i> RCOG 37, Gradul de recomandare C.

Notă. Evaluarea suplimentară a riscului de TEV după naștere se efectuează cu ajutorul algoritmului *Evaluarea riscului de TEV în perioada*

postnatală (Anexa 2). Această evaluarea este responsabilitatea medicului-obstetrician din sala de naștere/ lăuzie. La externare, extrasul/ Carnetul perinatal va cuprinde informația despre necesitatea tratamentului anticoagulant (doza fiind calculată individual) și durata de utilizare a acestuia.

Tromboprofilaxia pentru femeile cu factori de risc pentru TEV după naștere

În perioada post-partum imediată, lăuza va fi reevaluată pentru necesitatea tromboprofilaxiei, luând în considerare factorii de risc prezenți și modalitatea prin care a născut. Se recomandă utilizarea algoritmului din Anexa 2 *Evaluarea riscului de TEV în perioada postnatală*. Evaluarea se va efectua de către medicul-obstetrician în secția Obstetrică/ Lăuzie. În cazul în care pacienta se află în secția ATI, evaluarea se face în comun cu medicul-reanimatolog.

Tabelul 5. Factorii de risc pentru TEV post-partum

▪ Orice TEV anterior ▪ Orice persoană care necesită HGMM antenatal ▪ Trombofilie cu risc înalt ▪ Trombofilie cu risc scăzut + istoric familial	RISC CRESCUT Cel puțin șase săptămâni de profilactică postnatală cu HGMM
▪ Operația cezariană în timpul travaliului ▪ IMC ≥ 40 kg/ m² ▪ Readmitere sau internare prelungită (≥ 3 zile) în perioada postpartum ▪ Orice procedură chirurgicală în puerperiu, cu excepția suturării lacerărilor perineului imediat după naștere ▪ Prezența comorbidităților, de exemplu: cancer, insuficiență cardiacă, LES activ, BII sau poliartropatie inflamatorie, sindrom nefrotic, DZ de tip I cu nefropatie, anemie falciformă, administrare intravenoasă recentă de droguri	RISC INTEREDIAR Cel puțin 10 zile – profilactică postnatală cu HGMM <i>NB!</i> Dacă persistă >3 factori de risc, se va lua în considerare prelungirea tromboprofilaxiei cu HGMM.
▪ Vârsta >35 de ani ▪ Obezitate (IMC ≥ 30 kg/ m²) ▪ Paritate ≥ 3 ▪ Fumat ▪ Operație cezariană elective	A. Doi sau mai mulți factori de risc identificați din listă – RISC INTEREDIAR

▪ Antecedente familiale de TEV ▪ Trombofilie cu risc scăzut ▪ Dilatare varicoasă a venelor ▪ Infecție sistemică curentă ▪ Imobilitate (paraplegie, călătorii pe distanțe lungi) ▪ Preeclampsie la moment ▪ Sarcină multiplă ▪ Naștere prematură în această sarcină (<37+0 săptămâni) ▪ Moarte antenatală a fătului în această sarcină ▪ Forceps rotațional cavităar sau naștere operatorie ▪ Trăvaliu prelungit (>24 de ore) ▪ HPP >1 litru sau transfuzie de sânge	B. Mai puțin de doi factori de risc – RISC MINIM Mobilizare timpurie și evitarea deshidratării
---	---

Având în vedere factorii de risc enumerați, pentru TEV în perioada post-partum se propun următoarele recomandări:

C.2. Standard. Toate femeile cu obezitate de gradul 3 ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), chiar și în lipsa altor factori de risc, trebuie să primească trombotprofilaxie cu HGMM în doze adecvate greutateii lor timp de 10 zile după naștere.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare D.

Argumentare. Aproape toate femeile care au decedat din cauza TEV în urma nașterii vaginale, conform anchetei confidențiale din 2003-2005, erau supraponderale sau obeze, ori aveau vârsta de peste 40 de ani.

Nivelul de dovezi 3

C.3. Standard. Femeile cu doi sau mai mulți factori de risc intermediari, enumerați în tabelul 5 (*Factorii de risc pentru TEV post-partum*), vor lua HGMM în doze profilactice adecvate greutateii lor timp de cel puțin 10 zile după naștere.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare C.

Argumentare. Factorii de risc suplimentari relevanți pentru trombotic profilaxia post-partum după naștere includ travaliul prelungit, imobilitatea, infecția, hemoragia și transfuzia de sânge. Dovezile recente care susțin aceste complicații obstetricale ca factori de risc pentru TEV provin din mai multe studii mari pe populație.

Nivelul
de
dovezi
2++

Un studiu de cohortă pe populația canadiană ce a inclus aproximativ 7.000 de femei cu spitalizări legate de sarcină pentru TEV, din 1991-1992 până în 2005-2006, a identificat infecția puerperală majoră (aOR pentru PE 4,1, 95% CI 3,0-5,6; aOR pentru TVP 6%, 95% CI 1,0-35,0) și transfuzia de sânge (aOR pentru PE = 4,5, 95% CI 3,3-6,2; aOR pentru TVP 3,6, 95% CI 2,8-4,7) ca factori de risc pentru TEV. Studiul lui Sultan și coaut. a constatat că cel mai mare factor de risc a fost moartea antenatală a fătului (AR 2444/ 100.000 persoană-ani; IRR 6,2) și că riscul a crescut semnificativ și la nașterea prematură (AR 854/ 100.000 persoană-ani, 95% CI 649-1124; IRR 2,69, 95% CI 1,99-3,65). În consecință, aceștia au fost adăugați ca factori de risc în Ghidul RCOG.

Trombotic profilaxia pentru pacientele cu TEV în anamneză

C.4. Standard. Tuturor femeilor cu antecedente de TEV confirmat trebuie să li se ofere trombotic profilaxie cu HGMM sau warfarină timp de cel puțin șase săptămâni post-partum, indiferent de modalitatea nașterii.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare B.

Argumentare. Deoarece riscul de TEV este mai mare în perioada postnatală decât în cea antenatală, toate femeile cu TEV anterior trebuie să-și continue profilaxia cu HGMM timp de șase săptămâni post-partum. Cele cu TEV recurent, care administrează tratament anticoagulant oral pe termen lung, trebuie să continue HGMM până când revin la warfarină sau la un alt agent medicamentos oral.

Nivelul
de
dovezi
2++

Tromboprofilaxia pentru pacientele cu trombofilie diagnosticată antenatal

C.5. Standard. Femeile cu trombofilie, dar fără TEV în anamneză, trebuie să fie stratificate atât în funcție de nivelul de risc asociat cu trombofilia lor, cât și în funcție de prezența sau absența antecedentelor familiale ori a altor factori de risc asociați.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare C.

C.6. Standard. Femeile cu antecedente familiale de TEV și trombofilie identificată, trebuie să urmeze tromboprofilaxia timp de șase săptămâni după naștere.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare D.

Tromboprofilaxia pentru femeile care au născut prin operație cezariană

Calea de naștere poate modifica riscul de TEV. Riscul asociat cu operația cezariană este mai mare față de cel asociat cu nașterea vaginală. Majoritatea femeilor care suferă de TEV după cezariană au și alți factori de risc, inclusiv sarcină gemelară, obezitate, preeclampsie severă, intervenție chirurgicală repetată, imobilizare, placenta previa. Este important să se ia în considerare condițiile în care se efectuează intervenția chirurgicală. Cezariana *de urgență*, înțeleasă ca o operație cezariană neprogramată sau neplanificată, este asociată cu un risc de două ori mai mare de TEV comparativ cu cea planificată. În cazul unei operații cezariene neprogramate, riscul de TEV îl depășește de patru ori pe cel în caz de naștere vaginală (Nivelul de dovezi 2++, RCOG).

C.7. Standard. Tuturor femeilor care au născut prin operație cezariană li se va administra tromboprofilaxie cu HGMM timp de 10 zile după naștere, cu excepția celor care au avut o cezariană electivă, la care ar trebui luată în considerare tromboprofilaxia cu HGMM timp de 10 zile post-partum doar dacă prezintă factori de risc suplimentari (a se vedea tabelul 5).

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare C.

Durata administrării tratamentului anticoagulant în perioada post-partum

C.8. Standard. Evaluarea riscului de TEV trebuie efectuată la fiecare femeie cel puțin o dată după naștere și înainte de externare, cu prescrierea și folosirea HGMM (de sine statător) în comunitate, acolo unde este necesar.

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

C.9. Standard. Tromboprofilaxia trebuie continuată timp de șase săptămâni pentru femeile cu risc înalt și timp de 10 zile pentru cele cu risc intermediar (a se vedea Anexa 2).

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare B.

C.10. Standard. La femeile care au factori de risc suplimentari persistenți (care durează mai mult de 10 zile post-partum), cum ar fi internarea prelungită, infecția plăgii sau intervenția chirurgicală în puerperiu, tromboprofilaxia trebuie prelungită până la șase săptămâni sau până când factorii de risc suplimentari nu mai sunt prezenți.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare C.

C.11. Standard. Lăuzelor care sunt internate cu COVID-19 confirmat sau suspectat în decurs de șase săptămâni post-partum, trebuie să li se ofere tromboprofilaxie pe durata internării și pentru cel puțin 10 zile după externare. Durata tromboprofilaxiei se va extinde până la șase săptămâni post-partum pentru femeile cu morbiditate continuă semnificativă.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare C.

C.12. Standard. Lăuzele cu SAF și episoade trombotice anterioare, obligatoriu vor folosi tromboprolaxie cu HGMM timp de șase săptămâni post-partum. După naștere, ele pot fi trecute pe terapie cu antagoniști de vitamină K și ar trebui să rămână pe terapie anticoagulantă pe durata întregii vieți. Terapia cu antagoniști de vitamină K va ținti un INR de 2,0-3,0. Warfarina se administrează timp de 4-6 săptămâni, până la un nivel INR de 2,0-3,0, cu suprapunerea inițială a HGMM până la nivelul INR $\geq 2,0$.

Sursă: Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, *Ghidul privind boala tromboembolică în sarcină și lăuzie* din 09.08.2019. Grad de recomandare C.

Femeile care necesită mai mult de șase săptămâni de terapie anticoagulantă post-partum pot fi trecute la warfarină sau la un anticoagulant oral direct dacă nu alăptează. Pentru a evita tromboza paradoxală și necroza cutanată indusă de heparină, femeile tratate cu warfarină trebuie să administreze concomitent HGMM în doză ajustată sau HNF până la un raport internațional normalizat în intervalul terapeutic (2,0–3,0) timp de două zile consecutiv. Warfarina poate fi inițiată concomitent cu compuşii de heparină cu doză ajustată în perioada post-partum.

- La femeile cu valve cardiace mecanice, warfarina poate fi reluată la 24 de ore după naștere, cu suprapunere intravenoasă de HNF (sau HGMM subcutanat) până la tratamentul cu warfarină.
- Pacientele fără valve cardiace mecanice care necesită mai mult de șase săptămâni de anticoagulare pot fi trecute la anticoagulant oral atunci când riscul de sângerare post-partum a scăzut (de regulă, 1-2 săptămâni). Doza inițială de warfarină este de 5 mg/zi timp de două zile, dozele ulterioare fiind determinate prin monitorizarea INR. Pentru femeile care necesită doar șase săptămâni de terapie anticoagulantă post-partum, utilitatea warfarinei este limitată, deoarece deseori necesită 1-2 săptămâni de administrare înainte de a se atinge un interval-țintă. În consecință, mulți pacienți optează pentru continuarea heparinei cu greutate moleculară mică pe o perioadă de șase săptămâni.

Deoarece warfarina, heparina cu greutate moleculară mică și heparina nefracționată nu se acumulează în laptele matern și nu induc un efect anticoagulant la sugar, aceste anticoagulante sunt compatibile cu alăptarea.

Notă! Se va solicita sfatul consultantului-cardiolog în ceea ce privește anticoagularea la paciențele cu valve cardiace mecanice.

2.4. Tromboprofilaxia nemedicamentoasă

Profilaxia mecanică TEV

Metodele mecanice de profilaxie includ utilizarea *ciorapilor elastici* și a *dispozitivelor de compresie pneumatică intermitentă* sau a *pompelor venoase de picior*. Aceste metode cresc întoarcerea venoasă și/ sau reduc staza în venele membrelor inferioare. Există puține studii privind eficiența acestor metode și chiar dacă ele pot preveni apariția TVP la pacienții imobilizați, nu s-a dovedit eficiența lor în reducerea riscului de deces sau de TEP. Cu toate acestea, prin absența potențialului hemoragic, pot fi folosite singure la pacienții cu risc înalt de sângerare. La cei fără risc de sângerare, eficiența acestor metode crește prin asocierea cu tromboprofilaxia farmacologică.

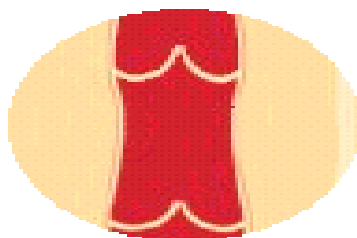
Ciorapii elastici externi sunt cei mai utilizați dintre metodele mecanice de profilaxie a TEV. Aceștia însă sunt contraindicați pacienților cu arteriopatie periferică severă, neuropatie periferică severă, dermatită sau alte afecțiuni dermatologice localizate pe membrele inferioare (a se vedea lista completă de contraindicații prezentată mai jos).

Din punct de vedere practic, este necesar să se aleagă dispozitive mecanice de dimensiuni adecvate, care să nu împiedice mobilizarea membrelor, și să se efectueze scurte pauze în folosirea acestora în decurs de 24 ore.

Ciorapii compresivi micșorează diametrul venelor superficiale și al celor profunde.



A. Fără acțiunea ciorapului



B. Sub acțiunea ciorapului

D.1. Standard. Utilizarea ciorapilor compresivi aplicați corespunzător, de mărime adecvată și care asigură compresie gradată cu o presiune la gambe de 14–15 mmHg, este recomandată în sarcină și după naștere, precum și tuturor femeilor care sunt internate în staționar și au contraindicație pentru HGMM.

Sursă: RCOG 37, Punct de bună practică.

D.2. Standard. Utilizarea ciorapilor antiembolism (AES) de mărime adecvată, aplicați corespunzător și care asigură compresie gradată cu o presiune la gambe de 14-15 mmHg este recomandată în sarcină și puerperiu femeilor care călătoresc pe distanțe lungi mai mult de patru ore.

Sursă: RCOG 37, Grad de recomandare D.

Compresia pneumatică intermitentă (CPI) le este indicată frecvent femeilor însărcinate în timpul ferestrei în care anticoagularea este suspendată din cauza debutului travaliului și al nașterii. Cu toate acestea, nu există dovezi care să susțină această indicație.

Pentru ciorapii de compresie elastică gradată, nivelurile de dovezi, de

asemenea, sunt scăzute și rolul lor în reducerea sindromului post-trombotic nu este clar. Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor recomandă această metodă pentru pacientele supuse operației cezariene, iar în Ghidurile din Australia și Noua Zeelandă, recomandarea este prin consens și pentru toate femeile cu TVP. În cazul în care este suspectată patologia arterială, se va solicita consultația unui expert înainte de a alege ciorapii compresivi antiembolici.

Contraindicații:

- boală arterială periferică suspectată sau dovedită;
- grefă bypass de arteră periferică;
- neuropatie periferică sau alte cauze de deficiențe senzoriale;
- orice condiții locale în care ciorapii pot provoca daune (de ex., piele fragilă „hârtie absorbantă”, dermatită, gangrenă sau grefă recentă a pielii);
- alergii cunoscute la materialul din care sunt confecționați ciorapii;
- insuficiență cardiacă cu edem sever al piciorului sau edem pulmonar cauzat de insuficiența cardiacă congestivă;
- dimensiune sau formă neobișnuită a piciorului;
- deformări majore la nivelul membrelor, care împiedică îmbrăcarea corectă.

Mobilizarea timpurie a pacienților

Este demonstrat că imobilizarea este un factor de risc major pentru TEV și poate crește incidența acestuia de până la 10 ori. Astfel, mobilizarea timpurie și susținută sau, la pacienții la care acest lucru nu este posibil, mobilizarea activă și pasivă a membrelor inferioare are un rol important în tromboprofilaxie. Hemoconcentrația crește și ea riscul de TEV, ca urmare, în special pentru pacienții imobilizați, trebuie asigurată o hidratare adecvată.

D.3. Standard. Mobilizarea timpurie a pacienților. Indiferent de modalitatea de naștere și de anestezie, pacienta trebuie mobilizată cât mai devreme posibil – la câteva ore după naștere sau după intervenția chirurgicală.

Sursă: RCOG 37, Gradul de recomandare B.

2.5. Tromboprofilaxia medicamentoasă. Anticoagulantele

Medicamentele disponibile pentru profilaxie și tratament anticoagulant sunt următoarele:

1. Heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): enoxaparini sodium, nadroparini calcium ș.a.
2. Heparină de sodiu nefracționată (HNF): heparini natrium.
3. Fondaparinuxum sodium.
4. Antagoniști ai vitaminei K: warfarină, acenocoumarolum, phenprocoumonum*.
5. Anticoagulate orale directe (ACOD): dabigatran*, rivaroxaban, apixaban*, edoxabanm*.

Notă. Toate medicamentele marcate în continuare în text cu semnul asterisc „*” nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din RM.

Heparina cu greutate moleculară mică (HGMM) este, prin consens, medicamentul de elecție recomandat pentru tromboprofilaxia farmacologică în timpul sarcinii și în post-partum. Reprezintă o polizaharidă de origine animală (porcină), administrată subcutanat, care acționează asupra cascadei coagulatorii prin activarea antitrombinei și, la rândul său, accelerând viteza cu care antitrombina inhibă atât factorul Xa, cât și trombina. Datorită dimensiunii sale moleculare mari, HGMM nu poate traversa bariera placentară, deci poate fi utilizată liber în timpul sarcinii.

Heparina cu greutate moleculară mică este sigură în sarcină și alăptare, nu a fost asociată cu hemoragia fetală sau cu efecte teratogene asupra fătului în curs de dezvoltare. Este tratamentul de elecție la femeile însărcinate și la cele care alăptează, datorită tolerabilității bune și profilului de dozare convenabil,

care nu necesită monitorizare de rutină. Comparativ cu heparina nefracționată, HGMM este superioară în reducerea complicațiilor trombotice, a sângerărilor majore și a decesului. Are o eficacitate similară în reducerea recurenței TEV, o activitate anti-Xa mai mare, o farmacocinetică mai previzibilă, un risc egal de sângerare de orice cauză și un risc mai scăzut de trombocitopenie indusă de heparină. Astfel, este anticoagulantul preferat pentru gravidele cu rata filtrării glomerulare (RFG) >30 ml/min.

HGMM este bine tolerată de către femeile însărcinate. Cele mai frecvente efecte adverse sunt vânătăile locale și iritația pielii în locul injectării. Dacă reacția cutanată este severă sau provoacă disconfort, se poate lua în considerare înlocuirea cu o altă HGMM sau cu un anticoagulant nonheparinic (fondaparinux, danaparoid).

Enoxaparini sodium inhibă în principal protrombinaza (factorul Xa) și inhibă slab trombina (factorul IIa). Enoxaparini sodium este cea mai utilizată HGMM. Afectează doar moderat raportul TTPA, astfel TTPA ar trebui să fie măsurat doar în cazul supradozajului suspectat și nu trebuie monitorizat de rutină.

Înainte de a prescrie o HGMM, trebuie verificată funcția renală. Clearance-ul creatininei al pacientei trebuie calculat folosind calculatoare standardizate (disponibile online, de ex. <https://www.mdcalc.com/calc/43/creatinine-clearance-cockcroft-gault-equation>). La paciențele obeze (IMC >30), în calculul clearance-ului creatininei trebuie luată în considerare utilizarea greutatei corporale ideale.

E.1. Standard. Heparinele cu greutate moleculară mică sunt medicamentele de preferat pentru prevenirea și tratamentul tromboembolismului venos în sarcină, în perioada antenatală și post-partum (A), cu excepția paciențelor cu trombocitopenie indusă de heparină sau a celor cu insuficiență renală. Pentru paciențele cu insuficiență renală, este preferată heparina nefracționată.

Surse: RCOG, ACOG. Gradele de recomandare A, B

E.2. Standard. Medicul obstetrician-ginecolog va alege anticoagulantul, va prescrie doza de anticoagulant și perioada de administrare a acestuia (notare în fișa de ambulatoriu a gravidei, fișa de staționar, extras 024e – după caz).

Sursă: RCOG, 2015. Punct de bună practică.

E.3. Standard. În cazul disfuncției renale severe (clearance creatinină <30 mL/ min.), efectul acestor medicamente se poate acumula crescând riscul de sângerare. Pentru prevenirea acestor situații, se recomandă evaluarea funcției renale înaintea prescrierii antitromboticelor care se elimină pe cale renală, în special la persoanele cu diabet zaharat și cele cu risc înalt de sângerare.

Sursă: ACOG, 2018. Gradul de recomandare A.

Heparina nefracționată (HNF). Aceasta este preferată la gravidele cu disfuncție renală severă (GFR <30 mL/ min.). Poate fi administrată intravenos sau subcutanat, iar dozarea necesită ajustare corespunzător greutății persoanei. Substanța poate fi, de asemenea, considerată terapie de tranziție înainte de naștere sau înainte de o intervenție chirurgicală, deoarece oferă un management mai bun al timpului de înjumătățire al heparinei și o inversare rapidă a efectelor anticoagulante.

Heparina nefracționată și danaparoidul (un heparinoid), la fel ca și heparina cu greutate moleculară mică, nu traversează placenta și sunt sigure pentru făt.

Beneficiile HNF sunt că are un timp de înjumătățire mai scurt decât HGMM și o inversare mai completă a activității sale de către sulfatul de protamină. Intervalul necesar între o doză profilactică de HNF și analgezia sau anestezia regională este mai mic (4 ore) decât în cazul HGMM (12 ore), iar riscul de hematoame neuraxiale după administrarea HNF este mai mic. În același timp, expunerea la HNF este asociată cu un risc înalt de trombocitopenie indusă de heparină.

O strategie de alternativă în unele spitale este trecerea de la HGMM la HNF în sarcina la termen (37 de săptămâni de gestație), însă această conduită se bazează pe dovezi insuficiente și doar pe opinia unor experți. HNF poate fi considerată o alternativă bună pentru tromboprofilaxie atunci când HGMM nu poate fi utilizată sau dacă HNF are avantaje clare față de HGMM, de exemplu, la femeile cu risc crescut de complicații hemoragice sau la cele cu insuficiență renală severă, la gravidele cu TEV acut după a 36-a săptămână de gestație sau la cele suspectate de a avea EP masivă. Femeile cu EP confirmată și compromise hemodinamic, care sunt candidate pentru tromboliză ulterioară, trebuie, de asemenea, să primească HNF în faza inițială până la luarea unei decizii definitive de tratament.

La femeile care dezvoltă TVP sau EP proximală acută după a 37-a săptămână de gestație, riscul de EP simptomatic în timpul travaliului este substanțial crescut. În aceste cazuri, o naștere planificată poate fi benefică, fie prin inducerea travaliului, fie prin operație cezariană electivă, deoarece aceasta permite cronometrarea evenimentelor și minimizează durata perioadei fără anticoagulare adecvată. În aceste situații, femeile tratate cu HGMM pot fi trecute la o perfuzie continuă de HNF cu cel puțin 36 de ore înainte de inducerea travaliului sau a operației cezariene. HNF are un timp de înjumătățire mai scurt și trebuie întreruptă cu 4 - 6 ore înainte de nașterea planificată. Alternativ, dacă se estimează că riscul de EP este semnificativ crescut, viteza de perfuzie poate fi micșorată (de ex., 400 – 600 UI/ h) pentru a menține anticoagularea cât mai mult posibil, iar perfuzia poate fi întreruptă pentru perioada de expulzie. Perfuzia poate fi reluată la 4— 6 ore după naștere dacă nu există complicații hemoragice.

Deși HNF poate fi utilizată în timpul sarcinii atât pentru profilaxia, cât și pentru tratamentul tromboembolismului, HGMM are un profil de siguranță mai bun, iar incidența sângerării și a altor complicații sunt mai mici la gravidele care primesc HGMM comparativ cu HNF. HNF va fi folosită în locul HGMM la pacientele care pot necesita tromboliză, la cele cu risc crescut de hemoragie și la cele cu rata filtrării glomerulare mai mică de 30 ml/ min.

E.4. Standard. La femeile cu risc foarte mare de tromboză, heparina nefracționată este preferată comparativ cu HGMM în perioada peripartum, când există un risc crescut de hemoragie sau când poate fi necesară o anestezie regională.

Sursă: RCOG, 2015. Gradul de recomandare D.

E.5. Standard. Orice femeie care este considerată cu risc crescut de hemoragie și la care continuarea tratamentului cu heparină se consideră esențială, trebuie tratată cu HNF până când factorii de risc pentru hemoragie au fost înlăturați.

Sursă: RCOG, 2015. Gradul de recomandare D.

Pentazaharidele. Fondaparina este un inhibitor sintetic, înalt selectiv, al factorului Xa. Se administrează subcutanat, are răspuns rapid și timp de înjumătățire prelungit. Fondaparina este o alternativă acceptată la HNF și HGMM. Doza de fondaparină folosită în tromboprofilaxie este de 2,5 mg SC, o dată pe zi.

E.6. Standard. La gravidele care nu tolerează HGMM sau HNF, care au reacții cutanate severe la heparine, sau cele cu trombocitopenie indusă de heparine, curentă sau în antecedente, dar care necesită tratament anticoagulant, se va administra danaparoid sau fondaparinux. Dozele și managementul acestor anticoagulante vor fi discutate cu hematologul sau specialistul în hemostază și tromboze.

Sursă: RCOG, 37a și 37b, 2015. Gradul de recomandare D.

Anticoagulante orale. Antagoniștii vitaminei K (warfarina, acenocoumarolul) traversează placenta și sunt asociate cu defecte fetale, în special dacă sunt administrate între a 6-a și a 12-a săptămână de sarcină, atunci când fătul este cel mai vulnerabil la deficitul de vitamină K. Antagoniștii vitaminei K reduc sinteza proteinelor dependente de această

vitamină, care sunt esențiale pentru dezvoltarea normală a fătului, măbind riscul de malformații fetale, cum ar fi anomaliiile osoase, ale sistemului nervos central și oculare. În plus, utilizarea lor în primul trimestru este asociată cu un potențial crescut de avort spontan. Antagoniștii vitaminei K (warfarina) sunt siguri în perioada post-partum pentru mamele care alăptează și, dacă este necesar, pot fi prescriși din prima zi după naștere.

Anticoagulantele orale directe (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) au înlocuit în mare măsură antagoniștii vitaminei K în tratamentul și prevenirea TEV. În timpul sarcinii însă, profilul lor de siguranță nu a fost studiat în detaliu, iar dovezi despre siguranța ACOD la gravide nu există. Studiile pe animale au documentat transferul lor prin placentă și prezența lor în laptele matern. Prin urmare, utilizarea ACOD la femeile însărcinate și la cele care încearcă să rămână însărcinate este în prezent contraindicată. Cu toate acestea, Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor sugerează că ACOD ar putea fi luate în considerare pentru tromboprofilaxie în perioada post-partum la femeile care nu alăptează.

E.7. Standard. Din cauza efectelor adverse asupra fătului, antagoniștii vitaminei K nu trebuie să fie utilizați pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală (Gradul de recomandare C).

Notă. Warfarina trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesară, de ex. La femeile cu valve cardiace metalice (Gradul de recomandare B). În acest caz trebuie făcut urgent un plan individualizat împreună cu medicul-cardiolog consultant. Warfarina poate fi reîncepută în a 5-a – a 7-a zi post-partum. HGMM trebuie continuată până când INR se află în intervalul-țintă pentru pacienta respectivă. Warfarina este sigură în alăptare.

Sursă: RCOG, 2015.

E.8. Standard. Medicii trebuie să consilieze femeile care administrează terapie pe termen lung cu antagoniști ai vitaminei K sau anticoagulante orale cu acțiune directă despre riscurile fetale ale acestor medicamente: hemoragii intraventriculare, cefalohematom (Gradul de recomandare: Punct de bună practică).

Sursă: Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism.

E.9. Standard. La gravide, se va evita utilizarea inhibitorilor orali direcți ai trombinei și a factorului Xa (Gradul de recomandare 1C).

E.10. Standard. Pentru femeile care necesită administrarea antagoniștilor vitaminei K pe termen lung, care încearcă să rămână gravide și care sunt candidate pentru substituția cu HGMM, se recomandă efectuarea frecventă a testelor de sarcină și înlocuirea antagoniștilor vitaminei K cu HGMM atunci când survine sarcina (Gradul de recomandare 2C). Deoarece embriopatia indusă de warfarină este puțin probabilă din expunerea la warfarină înainte de șase săptămâni de sarcină, această opțiune este favorizată de ghidurile disponibile.

Notă. Pentru femeile care acordă mai puțină valoare evitării riscurilor, neplăcerilor și costurilor asociate cu terapia de durată cu HGMM în așteptarea sarcinii, dar acordă prioritate reducerii la minimum a riscului de avort spontan timpuriu, asociat cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K, este rezonabilă tranziția la HGMM în timpul încercării de a concepe.

Sursă: RCOG, 2015.

Antiplachetarele/antiagregantele. Utilizarea acidului acetilsalicilic (AAS) în timpul sarcinii a fost studiată pe larg în contextul sindromului antifosfolipidic (SAF) și al avortului spontan recurent. Mai multe studii clinice și metaanalize au demonstrat că la pacientele cu antecedente de SAF/ avort recurent, combinația dintre HGMM și AAS îmbunătățește rezultatele la naștere, dar nu are efect asupra incidenței și severității TEV matern. Rolul profilactic al acidului acetilsalicilic pentru femeile gravide fără SAF nu este susținut.

E.11. Standard. Acidul acetilsalicilic nu este recomandat ca trombotprofilaxie la pacientele obstetricale, dar poate fi necesar la gravidele cu risc moderat sau înalt de preeclampsie (Gradul de recomandare D).

Surse: ACOG, 2018; RCOG, 2015.

Notă. Tratamentul cu antiagregante nu reprezintă o contraindicație pentru trombotprofilaxia cu heparină.

A se vedea Protocolul clinic național 202 „Stările hipertensive în timpul sarcinii”, ediția II.

E.12. Standard. Calcularea dozelor de HGMM se bazează pe greutatea pacientei, exprimată în kg, și nu pe indicele masei corporale (IMC). Pentru calcularea dozei de trombotprofilaxie, se va utiliza greutatea pacientei anterior sarcinii (în kg) sau, dacă aceasta nu se cunoaște, se va lua în calcul cea mai recentă greutate (Gradul de recomandare B).

Notă. Pentru majoritatea femeilor gravide cu trombotprofilaxie antenatală, doza de HGMM se calculează în baza greutății la momentul primei consultații sau luării în evidență. Cele mai recente recomandări sugerează utilizarea dozelor fixe profilactice de HGMM, și nu a dozelor mari sau ajustate în timpul perioadei prenatale.

Notă. HGMM este excretată pe cale renală, astfel încât ajustarea dozei poate fi necesară la femeile cu insuficiență renală.

Sursă: RCOG, 2015.

Tabelul 6. Dozele profilactice și cele terapeutice ale heparinelor în populația obstetricală

Medicamente		Categoria FDA în sarcină	Timp de înjumătățire	Greutatea moleculară, (Dalton)	Doza profilactică	Doza terapeutică
Heparină nefracționată		C	0,5-2 ore	15,000	3×5000 U/ zi 2×7500 U/ zi	lv/ kg; TTPA 60–80 s
Heparine cu greutate moleculară mică	Certoparini sodium*	B	4,6 ore	5.600	1×3000 U/ zi	2×8000 U/ zi
	Dalteparinum natrii*	B	2-2,3 ore	5.000	1×5000 U/ zi	1×200 U/ kg/ zi 2×100 U/ kg/ zi
	Enoxaparini sodium	B	4,5 ore	4.500	1×40 mg/ zi	2×1 mg/ kg/ zi
	Nadroparini calcium	C	3,7 ore	4.300	1×2850 U/ zi	2×90 U/ kg/ zi
	Tinzaparinum*	B	3,3–3,5 ore	6.500	1×3500 U/ zi	1×175 U/ kg/ zi
	Fondaparinuxum sodium	B	17-21 ore	1.728	1×2.5 mg/ zi	1×5 mg/ zi (<50 kg)
	Danaproidul sodic*	B	25 ore	6.000	2×750 U/ zi	1×7.5 mg/ zi (50–100 kg) 1×10 mg/ zi (>100 kg) IV; nivel anti-Xa 0,5–0,80 UI/ ml

Notă. FDA – Administrația pentru alimente și medicamente a SUA; TTPA – timpul de tromboplastină parțial activată.

Toate medicamentele marcate cu semnul asterisc „*” nu sunt înregistrate în *Nomenclatorul de stat al medicamentelor din RM*.

Tabelul 7. Regimurile de tromboprofilaxie cu doze de heparină cu greutate moleculară mică calculate în funcție de greutate

Greutatea	Enoxaparină	Dalteparină
Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor (RCOG), 2015		
<50 kg	20 mg/ zi	2500 U/ zi
50-90 kg	40 mg/ zi	5000 U/ zi
91-130 kg	60 mg/ zi	7500 U/ zi*
131-170 kg	80 mg/ zi	10.000 U/ zi*
>170 kg	0,6 mg/ kg/ zi	75 U/ kg/ zi*
Doza profilactică înaltă (intermediară) pentru femeile cu greutatea 50-90 kg	40 mg 12/ 12 ore	5000 U 12/ 12 ore
Doza terapeutică antenatală	1 mg/ kg/ 12 ore	100 U/ kg/ 12 ore
Doza terapeutică postnatală	1,5 mg/ kg/ 12 ore	200 U/ kg/ zi
Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG), 2018		
Doza profilactică	Enoxaparină 40 mg SC, 1 dată pe zi	Dalteparină, 5000 U SC, 1 dată pe zi
Doza intermediară	Enoxaparină 40 mg SC, 12/ 12 ore	Dalteparină, 5000 U SC, 12/ 12 ore
Doza ajustată (terapeutică)	Enoxaparină 1 mg/ kg SC, 12/ 12 ore	Dalteparină, 200 U/ kg, 1 dată pe zi

* – medicamentul poate fi administrat în două doze separate.

Tabelul 8. Regimurile de tromboprofilaxie cu doze de heparină nefracționată (ACOG)

Regim	Dozaj
Doza profilactică de heparină nefracționată	5,000-7,500 U SC 12/ 12 ore în trimestrul I 7,500-10,000 U SC 12/ 12 ore în trimestrul II 10,000 U 12/ 12 ore în trimestrul III
Doza ajustată (terapeutică) de heparină nefracționată (TTPA)	≥10,000 U, SC 12/ 12 ore – ajustată pentru PTTA între 1,5-2,5 x control la șase ore după injectare

Dozarea HGMM și HNF se bazează pe o strategie cu doză scăzută (profilactică), intermediară sau terapeutică, dozele fiind ajustate în funcție de gradul de risc și creșterea în greutate asociată cu sarcina.

Actualmente nu există un consens cu privire la regimul optim de dozare anticoagulantă care trebuie folosit pentru reducerea riscului trombotic în sarcină. Pe măsură ce s-au acumulat mai multe cunoștințe despre farmacocinetica și farmacodinamia HGMM la pacientele gravide, s-a demonstrat că femeile însărcinate metabolizează heparina în mod diferit comparativ cu populația generală. Volumul de distribuție și clearance-ul renal sunt diferite, astfel încât gravidele necesită doze profilactice mai mari pentru a obține același efect anticoagulant, în special cele cu risc mai mare de TEV (de ex., femeile care au avut un TEV asociat estrogenilor din contraceptivele orale sau femeile cu trombofilie moștenită și antecedente familiale de TEV). Astfel, numeroase ghiduri recomandă pentru tromboprofilaxie HGMM în doză intermediară, iar apoi ajustată pe măsură ce pacienta crește în greutate în timpul sarcinii. Unele ghiduri internaționale recomandă ca tromboprofilaxia cu utilizarea unor doze intermediare să se limiteze la pacienții cu risc crescut și la cei în stare critică.

Dozele terapeutice de HGMM trebuie folosite în cazul tratamentului unui TEV existent sau pentru prevenirea TEV la pacientele cu factori de risc extrem de înalt (de ex., antecedente de tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară). De asemenea, dozele terapeutice sunt utilizate în timpul sarcinii la gravidele cu valve cardiace mecanice cu risc excepțional de mare pentru complicații trombotice. Astfel, dacă o pacientă are nevoie de anticoagulare de intensitate maximă pentru a trata un TEV sau pentru o valvă cardiacă mecanică, se va indica enoxaparină în doză terapeutică cu administrare de două ori pe zi.

Desigur, orice beneficiu potențial al anticoagulării cu doză terapeutică trebuie cântărit în raport cu riscul concurent de sângerare majoră și este nevoie de mai multă muncă pentru a defini ce indivizi au profilul optim risc/beneficiu.

Utilizarea dozelor intermediare de HGMM este o alternativă atractivă folosirii anticoagulantelor în doză completă terapeutică, în special dacă tromboza venoasă limitată apare în timpul sarcinii timpurii, în asociere cu factori de risc tranzitorii (de ex., TVP distală după imobilizare). Gandara E. și colab. au definit doza intermediară ca orice doză mai mică de 75% din doza terapeutică completă și mai mare decât o doză profilactică. La paciențele care primesc deja anticoagulante sau care au trombofilii cu risc înalt, cum ar fi cele cu deficit de AT moderat până la sever sau SAF cu tromboză anterioară, se va folosi o doză de HGMM de 75% din cea terapeutică pe toată durata sarcinii.

Deoarece nu există studii suficiente care să compare dozele terapeutice complete de HGMM cu regimurile de doză diminuată la paciențele gravide, rămâne neclar dacă doza terapeutică completă poate fi redusă la un regim de doză intermediară pentru prevenirea secundară a TEV în timpul sarcinii. O diminuare a dozei terapeutice trebuie făcută în timpul gestației la femeile cu risc crescut de complicații hemoragice sau la care riscul de recurență a TEV este scăzut.

Doza de HGMM trebuie ajustată la greutatea post-partum a pacientei, deoarece s-au observat niveluri supratherapeutice de HGMM atunci când doza antenatală a fost continuată după naștere.

NB! Decizia dozei de anticoagulant pentru tromboprofilaxie este specifică pacientei, cântărind riscul față de beneficiul dozării complete terapeutice și celei reduse intermediare.

Durata tromboprofilaxiei este un element esențial care determină eficiența acesteia. Ca regulă generală, profilaxia tromboembolismului venos se efectuează până în momentul în care riscul embolic se reduce (devine mic) sau dispare. Particularitățile duratei tromboprofilaxiei sunt detaliate la capitolele respective ale protocolului.

Femeile care folosesc HGMM în perioada sarcinii trebuie avertizate că, dacă au o sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul, nu trebuie să

mai injecteze HGMM. Ele trebuie să fie reevaluate la internarea la spital, iar dozele suplimentare vor fi prescrise de personalul medical. Dacă o femeie dezvoltă o problemă hemoragică în timpul tratamentului cu HGMM, acesta trebuie oprit și trebuie solicitat sfatul unui specialist-hematolog. Tromboprolaxia trebuie reluată de îndată ce riscul imediat de hemoragie este înlăturat.

Monitorizarea tratamentului/ profilaxiei cu anticoagulante

Nu este necesară monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant în cazul pacientelor care folosesc doze profilactice (utilizând D-dimerii, protrombina, INR), cu excepția situațiilor:

- obezitate ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$),
- femeii cu risc crescut de sângerare.

În cazul utilizării dozelor de tratament, se poate folosi markerul anti-factor Xa.

Monitorizarea activității reziduale factor Xa (anti-factor Xa). În general, monitorizarea activității reziduale a factorului Xa (anti-Xa) nu a îmbunătățit rezultatele tratamentului, are valoare predictivă limitată pentru complicații hemoragice sau eficacitate antitrombotică și nu este recomandată. Cu toate acestea, monitorizarea factorului anti-Xa trebuie luată în considerare în anumite cazuri, cum ar fi TEV recurent sub terapie cu anticoagulante, tratamentul pacientelor obeze sau a celor cu insuficiență renală. În aceste cazuri, nivelurile maxime de anti-Xa sunt determinate la 4-6 ore după administrarea dozei de HGMM, iar doza este titrată pentru a atinge un nivel de 0,6 până la 1,2 U/ ml. Nivelurile terapeutice ale anti-Xa sunt monitorizate la fiecare 4-6 săptămâni după modificarea dozei de HGMM.

E.13. Standard. Monitorizarea nivelului de anti-Xa nu este necesară pentru femeile care primesc doze profilactice de HGMM (Gradul de recomandare D).

Notă. Pentru femeile care folosesc doze terapeutice de HGMM, măsurarea de rutină a activității anti-Xa în sarcină sau post-partum nu este recomandată, cu excepția femeilor cu greutate corporală extremă (mai puțin de 50 kg sau mai mare de 90 kg) sau cu alți factori de risc major (de ex., insuficiență renală, valve cardiace mecanice sau TEV recurent). Pot fi necesare reduceri de doză dacă clearance-ul creatininei este <20 ml/min.

Sursă: RCOG, 2015.

E.14. Standard. Monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care primesc doze profilactice de HGMM nu trebuie efectuată. Este necesară monitorizarea numărului de trombocite numai la femeile care au fost expuse anterior la HNF (RCOG, 2015. Gradul de recomandare B).

E.15. Standard. O determinare proaspătă a numărului de trombocite trebuie să fie efectuată tuturor femeilor gravide la internarea în travaliu sau înainte de nașterea prin cezariană (ACOG, 2018. Gradul de recomandare B).

Notă. Pacientelor obstetricale care sunt în perioada postoperatorie și care primesc heparină nefracționată, ar trebui să li se monitorizeze numărul de trombocite la fiecare 2-3 zile, din ziua 4 până în ziua 14 sau până când heparina este oprită (RCOG, 2015).

Surse: RCOG, 2015; ACOG, 2018.

Un alt parametru important de care se va tine cont la pacientele cărora li se administrează doze terapeutice de anticoagulante este clearance-ul creatininei (CrCl).

- La pacienții cu CrCl 15-29 ml/min. se va utiliza enoxaparini sodium 20 mg zilnic.
- La pacienții cu CrCl <15 ml/min. se va folosi HNF SC 5.000 unități de două ori pe zi. Enoxaparini sodium este contraindicată.

Tabelul 9. Doza terapeutică a enoxaparini sodium în funcție de masa corporală și funcția renală

Doza de enoxaparini sodium (1 mg de enoxaparini sodium este echivalent cu 100 de UI de activitate anti-Xa)				
	Pacienți necomplicați, cu risc scăzut de recidivă a TEV		Toți ceilalți pacienți, inclusiv: obezitate (IMC >30 kg/m ²), EP simptomatică, cancer, TEV recurent sau tromboză venoasă profundă proximală*	
Masa (kg)	CrCl ≥30 mL/min. (1,5mg/kg SC OD)	CrCl 15-29 mL/min. (1mg/kg SC OD)	CrCl ≥30 mL/min. (1mg/kg SC BD)	CrCl 15-29 mL/min. (1mg/kg SC OD)
40-49	60 mg	40 mg	40 mg BD	40 mg
50-59	80 mg	60 mg	60 mg BD	60 mg
60-74	100 mg	60 mg	60 mg BD	60 mg
75-89	120 mg	80 mg	80 mg BD	80 mg
90-109	150 mg	100 mg	100 mg BD	100 mg
110-125*	180 mg	120 mg	120 mg BD	120 mg
>125**	1,5 mg/kg	Cea mai apropiată doză practică. A se contacta medicul-hematolog.		

* A se lua în considerare verificarea nivelurilor anti-Xa.

** A se verifica nivelurile Anti-Xa.

Notă. Efectul maxim al enoxaparini sodium nu se observă decât după 1-4 ore de la administrare. Pentru efect anticoagulant imediat se prescrie HNF IV 5.000 unități în bolus, urmată de enoxaparini sodium.

În timpul sarcinii, din cauza specificului circulației placentare, o anumită concentrație de D-dimeri este prezentă în mod constant în organism, deci nu este posibilă utilizarea unui algoritm de diagnostic bazat pe scara Wells. Creșterea nivelului monomerului de fibrină (>10,0 μg/ml) este singurul biomarker timpuriu pentru diagnosticul de laborator al emboliei pulmonare și trombozei venoase profunde la femeile gravide.

Trombocitopenia indusă de heparină

Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) este o reacție adversă la medicament mediată de anticorpii de activare a trombocitelor, care vizează complexe de factor 4 plachetar și heparină. Pacientele prezintă un risc semnificativ crescut pentru tromboembolism. TIH este o afecțiune severă și are un risc letal în 8-20% din cazuri. Trombocitopenia este manifestarea cea mai tipică a TIH (>90% din cazuri); numărul de trombocite este mai mic de $150 \times 10^9 / L$ sau scăderea numărului acestora este de 30-50% față de nivelul de bază.

Riscul de TIH la gravidele care utilizează numai HGMM este scăzut (mai puțin de 0,1%). Riscul este mai mare la femeile gravide care au folosit/ folosesc heparină nefracționată. Riscul de trombocitopenie indusă de heparină, care poate apărea la orice doză de HNF, în special în administrarea prelungită (>5 zile), impune numărătoarea trombocitelor înainte de tratament și apoi periodic. Trombocitopenia poate fi singura manifestare a TIH, dar se poate asocia concomitent cu tromboză; rareori (<25%) tromboza venoasă/ arterială precedă trombocitopenia.

Recomandările puternice includ utilizarea scorului 4Ts pentru estimarea probabilității de TIH, iar testele de laborator au drept scop determinarea anticorpilor față de heparină în sângele pacientei. Atunci când este suspectată TIH, este imperativă întreruperea imediată a tuturor tipurilor de heparină, inclusiv infuziile cu heparină, cateterele acoperite cu heparină, dializa heparinizată etc. Obiectivele tratamentului în TIH sunt reducerea riscului trombotic prin activarea plachetelor și generarea de trombină. La suspiciunea de TIH, orice tip de heparină, chiar și dozele cele mai mici, trebuie eliminate din tratament. HNF nu trebuie înlocuită cu HGMM, deoarece acestea au reactivitate încrucișată cu anticorpii circulanți FP4/ heparină.

Tratamentul se face cu agenți anticoagulanți aparținând la două clase: inhibitori direcți de trombină și heparinoide. Administrarea rapidă de AVK (warfarină, acenocumarol) nu este recomandată, deoarece AVK, în

tratamentul inițial al TIH, poate produce o stare protrombotică, nivelul de proteină C scăzând mai rapid decât nivelul protrombinei. Sunt aprobate cinci anticoagulante pentru tratamentul pacienților cu TIH: trei antitrombinice (lepirudina, bivalirudina, argatrobanul) și doi agenți anti-factor Xa: danaparoidul și fondaparina. În cazurile de TIH, anticoagulantul preferat este danaparoidul (pasajul transplacentar nu a fost documentat). Deși fondaparinux nu are dovezi concludente cu privire la trecerea transplacentară și riscurile potențiale pentru fătul în curs de dezvoltare, unele studii au sugerat că traversează placenta în cantități mici, prin urmare, ar trebui evitat în primul trimestru. Pentru noile anticoagulante (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) nu există o experiență în tratamentul TIH.

E.16. Standard. Heparina cu greutate moleculară mică este contraindicată la femeile cu trombocitopenie indusă de heparină (Punct de bună practică).

Notă. Monitorizarea de rutină a numărului de trombocite pentru detectarea TIH nu este necesară la gravidele tratate exclusiv cu HGMM (ACOG, 2018).

Sursă: RCOG, 2015. Punct de bună practică.

E.17. Standard. Gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de heparină sau care au alergie la heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante, trebuie tratate cu un anticoagulant de alternativă, la recomandarea unui specialist în hemostază (Gradul de recomandare C).

Sursă: RCOG, 2015.

E.18. Standard. În caz de trombocitopenie ușoară sau moderată (numărul trombocitelor $\geq 50.000/\mu\text{L}$), nașterea pe cale vaginală este considerată sigură, iar riscurile de hemoragie sunt mai mici comparativ cu operația cezariană. În caz de trombocitopenie severă (numărul trombocitelor $< 50.000/\mu\text{L}$), operația cezariană este de preferat pentru a

evita complicațiile potențiale asociate nașterii vaginale, cum ar fi lacerările extinse vaginale sau perineale. Pragul trombocitelor pentru efectuarea anesteziei neuraxiale este de $80 \times 10^9 / L$ (Gradul de recomandare C).

Sursă: Thrombocytopenia in Pregnancy.

Contraindicații pentru utilizarea HGMM

- Tulburare de sângerare cunoscută (de ex., hemofilie, boala von Willebrand sau coagulopatie dobândită).
- Sângerare antenatală sau post-partum activă.
- Femei considerate cu risc înalt de hemoragie majoră (de ex., placenta praevia).
- Trombocitopenie (număr de trombocite $< 75 \times 10^9 / L$).
- AVC acut în ultimele patru săptămâni (hemoragic sau ischemic).
- Boală hepatică severă (timp de protrombină peste limitele normale sau varice cunoscute).
- Hipertensiune arterială necontrolată (tensiune arterială > 200 mmHg sistolică sau > 120 mmHg diastolică).
- Femeile cu risc crescut de hemoragie cu factori de risc, inclusiv hemoragie antepartum majoră, coagulopatie, hematom progresiv al plăgii, sângerare intraabdominală suspectată și hemoragie post-partum pot fi tratate cu ciorapi antiembolism, dispozitive de impuls pentru picior sau dispozitive de compresie pneumatică intermitentă. De asemenea, poate fi luată în considerare heparina nefracționată.
- Femeilor cu reacții alergice anterioare sau curente la HGMM li se va prescrie un preparat sau o formă de profilaxie de alternativă.
- Insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară < 30 ml/ min./ $1,73$ m²). Dozele de HGMM trebuie reduse la femeile cu insuficiență renală.

2.6. Rolurile și responsabilitățile specialiștilor în prescrierea tromboprolifaxiei în perioada antenatală, intrapartum și post-partum

Cine este responsabil	Acțiunea
Medicul de familie	Completează formularul de evaluare a riscului de TEV la prima vizită de luare în evidență a gravidei, reevaluează riscul continuu pe toată perioada antenatală și post-partum.
Medicul de familie	Stabilește legătura cu medicul obstetrician-ginecolog din asistența medicală specializată de ambulatoriu și asigură ca femeilor care necesită tromboprolifaxie să le fie prescrise preparatele medicamentoase în mod corespunzător.
Medicul obstetrician-ginecolog din asistența medicală specializată de ambulatoriu	Completează formularul de evaluare a riscului de TEV la fiecare vizită în perioada antenatală și postnatal; calculează și prescrie doza corespunzătoare de anticoagulate și perioada de administrare.
Medicul-obstetrician din staționar	Completează formularul de evaluare a riscului de TEV în perioada antenatală la fiecare spitalizare în instituții medicale de profil obstetrical și în perioada intranatală și cea postnatală. La externarea pacientei, va indica în extras doza de anticoagulant și perioada de administrare a acestuia.
Medicul-anesteziolog	Va nota în fișa de anestezie ora și ziua ultimei doze de anticoagulant și va respecta intervalele de timp sigure pentru blocurile neuroaxiale (anestezie). Va asigura prescrierea în secția ATI/ reanimare/ saloane de trezire a dozei de anticoagulant după operația cezariană conform tabelului 4. În caz de sângerare, risc de sângerare sau alte riscuri/ comorbidități, prescrierea dozei și a momentului

Cine este responsabil	Acțiunea
	de reinițiere a tromboprofilaxiei după naștere se va efectua în comun cu medicul obstetrician-ginecolog responsabil.
Medicul de familie și medicul obstetrician-ginecolog din asistența medicală specializată de ambulatoriu	Vor monitoriza administrarea anticoagulantelor în perioada postnatală.
Medicul-hematolog/ specialist în hemostază	La medicul-hematolog vor fi referite gravidele și lăuzele cu trombofilii, TEV în antecedente, risc major de hemoragii sau în orice altă situație clinică la decizia medicului obstetrician-ginecolog sau a medicului de familie. În perioada antepartum sau post-partum, specialistul în hemostază va interpreta rezultatele testelor la trombofilii ereditare, va aprecia echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză și va recomanda preparatul, doza și durata tromboprofilaxiei. De asemenea, medicul-hematolog le va recomanda gravidelor care dezvoltă trombocitopenie indusă de heparină sau care au alergii la heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante un anticoagulant de alternativă.
Medicul-cardiolog/ cardiochirurg	Va consulta gravidele cu intervenții pe cord în anamneză și va prescrie preparatul, doza și durata tromboprofilaxiei.

Capitolul 3. CAZURI CLINICE

Cazul clinic 1. *Cristina, 32 de ani*

Pacienta se prezintă pentru un consult la medicul-cardiolog, specialist în hemostază, fiind referită de către medicul obstetrician-ginecolog de la instituția de nivelul III. La momentul adresării primare se stabilește diagnosticul: sarcină 13 săptămâni de gestație. SINI. S-a adresat pentru evaluarea și stabilirea tacticii de tratament anticoagulant pe parcursul sarcinii, în contextul necesității profilaxiei tulburărilor de coagulare.

Anamneza

Anamneză somatică complicată. Acum 5 ani, pacienta a suferit un episod de tromboză venoasă profundă (TVP), complicat cu embolie pulmonară (TEP). A fost supusă trombectomiei și i s-a implantat un filtru în vena cavă inferioară (VCI) în Israel. Postoperatoriu, a urmat tratament cu heparină cu greutate moleculară mică (HGMM – soluție injectabilă de enoxaparină), ulterior fiind trecută pe anticoagulant oral – rivaroxaban (Xarelto) 20 mg/zi, pe care l-a primit timp de aproximativ 5 ani, până în momentul confirmării sarcinii actuale.

Anamneza eredocolaterală: agravată – pe linia tatălui episoade de tromboză (surorile tatălui, unchi, tatăl episoade de TVP).

Anamneza obstetrical-ginecologică: neagravată. Menarha de la 14 ani. Sarcina prezentă, SI, a survenit spontan, neplanificat. În anamneză, contracepție nu a utilizat.

Comportament/ vicii. Fumătoare activă din adolescență (începând de la 19 ani). A continuat să fumeze și înainte, și după episodul trombotic, precum și în timpul sarcinii. Anterior sarcinii consuma aproximativ 20 de țigări/zi; după confirmarea sarcinii a redus consumul la 1–2 țigări/zi.

Examenul obiectiv. Stare generală stabilă, tegumente roz-pale. În plămâni – murmur vezicular, fără raluri. Zgomote cardiace ritmice și clare, fără sufluri,

FCC 80 b/ min., TA_{st} 105/ 81 mmHG, TA_{dr} 110/ 80 mmHG. Abdomen moale, nedureros, ficatul la rebord costal. Acte fiziologice normale. Fără edeme la nivelul membrelor inferioare. Greutate pregestațională – 55 kg.

Investigații relevante

ECG: ritm sinusal, axa electrică intermediară, modificări de repolarizare în VS, applatizarea undelor T în derivațiile laterale.

Screening trombofilii. Deficit de proteină S (valori: 20,7%, 28,9%, 18% – diagnostic stabilit în 2019). Trombofilie ereditară confirmată: mutație heterozigotă a genei *serpin PAI-1*, mutație homozigotă a genei *fibrinogenului (FBG)* și mutație heterozigotă a genei *MTHFR C677T*, precum și a genei *MTRR*.

Valori biologice: **FMN (monomer de fibrină solubilă)** – 15,9 mg/ ml (în intervalul normal 2,4–25,7 mg/ ml); **homocisteină** – 5,9 μmol/ l (în limite normale).

Ecografie Doppler vasculară la nivelul membrelor inferioare: modificări posttrombotice pe vena femurală superficială (VFA). Filtru cav inferior implantat la nivelul treimii medii a VCI.

	Denumire	Rezultat	UM	Interval de referință
Hematologie				
RO_C	Antitrombina (antitrombina III)			
	Plasma citrat / Test de activitate cu substrat cromogen	90	%	>80
RO_C	Proteina C			
	Plasma citrat / Test de activitate cu substrat cromogen	123	%	70-130
RO_C	Proteina S (activitate)			
	Plasma citrat / Metoda <u>coagulometrică</u>	18	%	57-131
Comentariu				
Valoarea proteinei S este fiziologic scăzută în timpul sarcinii.				
Pentru a exclude un eventual deficit de Proteina S se recomandă retestarea la minim 6 săptămâni post-partum				

Diagnostic. Sarcină 13 săptămâni. SINI. Trombofilie ereditară cu risc trombotic înalt (deficit de proteină S și mutație homozigotă a genei FGB). Stare după TVP pe stânga, complicată cu TEP, instalare de filtru venocaval (2019). Sindrom posttrombotic cu IVC st C2. Risc trombotic înalt pe scara RCOG (8 puncte).

Evoluția sarcinii și conduita terapeutică

Trimis de:

Data efectuării examinărilor

20.06.2024

Analiza a 12 polimorfisme în genele sistemului de hemostază și ciclul foliaților*

Gena	Polimorfism	Rezultat	Interpretare
F2	20010 G/ A	G/ G	Genotip care nu predispune la schimbarea activității factorului II (protrombina).
FS	1691 G/ A	G/ G	Genotip care nu predispune la schimbarea activității factorului V de coagulare (Leiden).
F7	10976 G/ A	G/ G	Genotip care nu predispune la schimbarea activității factorului de coagulare VII
F13A1	c.103 G/ T	G/ T	Genotip de protecție care predispune la o scădere moderată a activității factorului XIII și micșorarea riscului de tromboză.
Serpine1 PAI-1	-675 5G/ 4G	5G/ 4G	Genotip care predispune spre un nivel intermediar al PAI-1 (activator de plasminogen plasmatic).
ITGA2	807 C/ T	C/ C	Genotip care predispune un proces normal de agregare al trombocitelor.
ITGB3	1565T/ C	T/ T	Genotip care predispune spre un proces normal de agregare al trombocitelor.
FGB	-455 G/ A	A/ A	Genotip care predispune la o creștere înaltă a concentrației de fibrinogen și mărirea riscului de formare a trombelor.
MTR	2756 A/ G	A/ A	Genotip care nu predispune la o modificare a activității vitaminei B 12 - dependente de metionin sintaza.
MTRR	66 A/ G	G/ G	Genotip care predispune scăderea semnificativă a activității enzimei metionin sintaza reductazei, creșterea nivelului de homocisteină și mărirea riscului formării trombelor. Aceasta scădere semnificativă poate fi declanșată și de o deficiență a vitaminei B12.
MTHFR	129 A/ C	A/ C	Genotip care predispune la scăderea activității enzimei metilentetrahidrofolatreductazei 35% din valoarea medie. Aceasta scădere conduce la creșterea efectelor mutagene și posibile malformații congenitale, de asemenea crește, riscul formării trombelor.
MTHFR	677 C/ T	C/ C	Genotip care nu predispune la modificări în activitatea enzimei metilentetrahidrofolatreductazei.

Se recomandă determinarea indicatorilor standard de coagulare.

Analizele marcate cu * nu sunt acreditate de MOLDAC

Valorile de referință corespund sexului și vârstei. Rezultatele investigațiilor de laborator nu reprezintă diagnosticul clinic. Pentru a interpreta datele de laborator raportate în documentul prezent, Vă rugăm să consultați medicul Dvs curant.

Executat și verificat

Validat, Șefă Laborator

Data

Svetlana Cimpoieșu

Maria Casapu

20.06.2024

Pe parcursul sarcinii, pacienta a fost monitorizată în dinamică de medicul de familie, medicul-obstetrician și medicul-cardiolog. Sarcina a decurs fără particularități, fără necesitatea spitalizării.

Pe toată durata gestației s-a aplicat tromboprofilaxie secundară cu HGMM (sol. enoxaparină), în doză intermediară (profilaxie înaltă, având în vedere riscul foarte crescut, determinat atât de trombofilia ereditară severă (deficit major de proteină S), cât și de antecedentele personale de tromboembolism venos (TEV). În astfel de cazuri, conform scorului RCOG ≥ 4 , tromboprofilaxia se inițiază devreme, din primul trimestru de sarcină.

Nașterea și evoluția perinatală

La termenul de 38 de săptămâni de gestație, s-a recomandat nașterea dirijată, cu inducerea travaliului și întreruperea tratamentului anticoagulant (HGMM) cu 12 ore înainte de declanșare. Gravida a fost internată la Institutul Mamei și Copilului (nivel III). Examenul obstetrical a evidențiat: organe genitale externe dezvoltate normal, vagin liber, col uterin permisiv la 2 cm, scurtat la 2 cm, scor Bishop 6 puncte. S-a decis inițierea inducției travaliului prin metode nemedicamentoase – dilatarea mecanică a colului cu cateter Foley N°18. După amniotomie, travaliul s-a complicat cu tulburări de ritm fetal – bradicardie, motiv pentru care, la 39 de săptămâni de gestație, s-a efectuat operația cezariană de urgență. S-a extras un nou-născut viu, scor Apgar 6/ 6 puncte. Nou-născutul a necesitat îngrijiri în secția de reanimare neonatală, ulterior fiind transferat în secția de neonatologie, fiind apoi externat în stare satisfăcătoare.

Tratamentul cu anticoagulante a fost reluat la 12 ore după naștere. S-a recomandat continuarea tromboprofilaxiei cu enoxaparină (soluție injectabilă), în aceeași doză (intermediară), pe întreaga durată a alăptării. După întreruperea alăptării, pacienta poate fi trecută pe anticoagulante orale directe (ACOD), în doză profilactică. Doza recomandată este de 20 mg/ zi dacă deficitul de proteină S persistă sub 50%, sau de 10 mg/ zi dacă deficitul este moderat și nu există alți factori de risc trombotic asociați.

Comentariu

Considerații privind trombofilia ereditară și relevanța cazului

Trombofiliile ereditare asociate cu risc trombotic înalt, dar cu frecvență foarte redusă în populație, includ deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină C și deficitul de proteină S. Nivelul și activitatea proteinei S sunt evaluate prin teste nongenetice, iar valorile sub 50% sunt considerate patologice. Cazul clinic prezentat denotă prezența unui tip de trombofilie întâlnit foarte rar – deficit de proteină S cu valori testate între 18% și 28%, având o prevalență estimată de doar 0,2% în populație. Pacienta a fost diagnosticată inițial în Israel, după un episod de tromboză venoasă profundă complicată cu embolie pulmonară, iar deficitul a fost ulterior reconfirmat în laboratoarele din Republica Moldova, inclusiv pe parcursul sarcinii.

Trombofilii ereditare cu risc trombotic scăzut diagnosticate

1. Polimorfism homozigot G/ A al genei **FGB** (lanțul beta al fibrinogenului).
2. Mutație heterozigotă a genei **PAI-1** (inhibitorul activatorului plasminogenului de tip 1). Valorile crescute ale PAI-1 pot indica o funcție fibrinolică deficitară, fiind asociate cu un risc înalt de tromboză venoasă, avorturi spontane timpurii și infarct miocardic. Două polimorfisme frecvente (4G/ 5G) la nivelul poziției 675 pot influența expresia PAI-1; prezența alelei **4G** este considerată protrombotică.
3. Mutație heterozigotă a genei **MTHFR C677T**, implicată în metabolismul homocisteinei, cu potențial rol adițional în riscul trombotic.

După episodul de TVP cu TEP, pacienta a fost consiliată cu privire la contraindicația utilizării contraceptivelor orale combinate din cauza riscului trombotic crescut. De asemenea, pentru o viitoare sarcină, i s-a recomandat întreruperea tratamentului cu rivaroxaban și trecerea la heparină cu greutate moleculară mică (HGMM). Totuși, sarcina actuală a survenit neplanificat, la 4,5 ani de la evenimentul trombotic, în timp ce pacienta se afla sub tratament cu rivaroxaban (20 mg/ zi). Deși administrarea de

anticoagulante orale directe (ACOD) este contraindicată în sarcină din cauza lipsei datelor suficiente privind siguranța fetală și riscul teratogen, evoluția a fost favorabilă – fătul s-a născut sănătos.

Justificarea dozei de anticoagulant și monitorizarea gravidei

Factori de risc preexistenți	Scor
TEV anterior (cu excepția unui eveniment unic legat de o intervenție chirurgicală majoră)	4
Trombofilie cu risc înalt cunoscută	3
Fumătoare	1
Total:	8 puncte

Având în vedere scorul RCOG de 8 puncte (antecedente de tromboembolism venos, trombofilie ereditară cu risc crescut – deficit sever de proteină S, fumat activ), s-a recomandat administrarea de heparină cu greutate moleculară mică în doză intermediară, considerată echivalentă cu doza profilactică înaltă conform clasificării RCOG. Doza aplicată a fost de 0,4 ml de două ori pe zi, pe întreaga durată a sarcinii și până la 6 săptămâni post-partum. Conform Ghidului ACOG, această dozare este adecvată pentru femeile cu greutatea între 50kg și 90 kg, iar pacienta se încadra în acest interval, având 55 kg.

Monitorizarea sarcinii a urmat programul standard pentru gravide, cu excepția unor evaluări suplimentare, necesare din cauza riscului trombotic crescut: determinarea trimestrială a creatininei serice, D-dimerilor, monomerilor de fibrină solubilă (FMN), precum și ecografie Doppler vasculară a membrelor inferioare. Este important de menționat că testarea activității reziduale a factorului Xa activat se indică doar în situații speciale, cum ar fi proteze valvulare, insuficiență renală sau mase corporale extreme, și este rezervată pacienților aflați sub tratament anticoagulant cu doze terapeutice.

În perioada post-partum, recomandările privind anticoagularea variază

în funcție de opțiunea pacientei de a alăpta. În cazul de față, pacienta alăptează, motiv pentru care i s-a recomandat continuarea tratamentului cu **soluție de enoxaparină** (HGMM), sigură în caz de lactație.

Este important de menționat că **warfarina** nu este o opțiune adecvată în acest caz, din cauza mecanismului său de acțiune care implică blocarea vitaminei K. Aceasta este esențială pentru sinteza proteinei S, iar inhibarea ei suplimentară de către warfarină poate reduce semnificativ activitatea unei proteine S deja deficitară, crescând cu mult riscul de evenimente trombotice severe.

Recomandări privind stilul de viață

- **Renunțarea completă la fumat** este esențială, având în vedere riscul trombotic preexistent.
- **Regimul alimentar** ar trebui să conțină alimente bogate în vitamina K, cum ar fi spanacul și legumele cu frunze verzi, pentru susținerea sintezei naturale a factorilor implicați în echilibrul coagulării.
- Se recomandă **retestarea activității proteinei S** la aproximativ **6 luni post-partum**, când valorile pot reflecta mai fidel statusul de bază.
- Având în vedere caracterul ereditar al deficitului de proteină S, se recomandă și **testarea copilului** pentru identificarea timpurie a unei eventuale trombofilii.

Cazul clinic 2. Irina, 27 de ani

Pacienta se prezintă la consultație la medicul-cardiolog, specialist în hemostază, în scopul stabilirii tacticii de tratament anticoagulant pe durata sarcinii, având în vedere antecedentele de tromboză venoasă profundă (TVP) și tratamentul anticoagulant cronic cu rivaroxaban 20 mg/zi. Sarcina a fost confirmată în evoluție, iar în momentul prezentării inițiale se afla în săptămâna a 7-a de gestație (SINI). La termenul de 14 săptămâni, pacienta se afla sub tratament cu rivaroxaban, fapt care a impus reevaluarea conduitei terapeutice.

Anamneza

Anamneza somatică complicată. Cu aproximativ 3 luni înainte de a fi confirmată sarcina, pacienta a suferit un episod de tromboză venoasă profundă (TVP) extinsă, complicată cu embolie pulmonară (TEP), pe fondul unei pneumonii comunitare și posibil al utilizării contraceptivelor orale combinate (COC). Inițial, a urmat tratament ambulatoriu pentru pneumonie, dar la scurt timp, din cauza persistenței simptomelor (slăbiciune, apatie), a fost internată de urgență cu diagnosticul de *pneumonie comunitară*. În ziua a doua de spitalizare a survenit episodul trombotic. S-a inițiat tratament cu HGMM (sol. enoxaparină), urmat de rivaroxaban (15 mg 2 ori/ zi timp de 21 zile, apoi 20 mg/ zi), administrat aproximativ 3 luni, până la diagnosticul sarcinii prezente.

Anamneza eredocolaterală: neagravată.

Anamneza obstetrical-ginecologică: neagravată. Menarha de la 15 ani. Sarcina actuală este prima (SINI), survenită spontan și neplanificat. În antecedente, pacienta a utilizat contraceptive orale (Yasmin) timp de 2 luni, pe care le-a întrerupt cu aproximativ 10 zile înaintea episodului trombotic.

Comportament/ vicii. Nu sunt.

Examenul obiectiv. Stare generală stabilă. Tegumentele roz, pale. În plămâni murmur vezicular, raluri nu sunt. Zgomote cardiace ritmice, clare, fără sufluri. FCC 66 b/ min., TA_{st} 90/ 60 mmHG, TA_{dr} 95/ 65 mmHG. Abdomen moale, nedureros, ficatul la rebord costal. Acte fiziologice normale. Edeme pe membrele inferioare nu se determină. Masa corpului – 56 kg.

Investigații relevante

Anticoagulant lupic: **45,6** (valori >42 considerate pozitive) – rezultat pozitiv.

Diagnostic. Sarcină monofetală 14 săptămâni. SINI. Trombofilie ereditară și dobândită (MTHFR). Stare după TVP LET III stânga complicată cu tromboembolism pulmonar drept. Stare după tromboliză (dd/ II/ a). Sindrom posttrombotic cu insuficiență venoasă cronică a membrului inferior stâng. Suspiciune de sindrom antifosfolipidic.

S-a recomandat repetarea investigațiilor pentru diagnosticarea sindromului antifosfolipidic (SAF), incluzând anticorpii antifosfolipidici: anticoagulantul lupic, beta-2 glicoproteina, anticorpii anticardiolipinici și alți anticorpi antifosfolipidici, precum și testarea genelor *PAI-1* și a mutației fibrinogenului.

Pentru profilaxia trombotică, pacienta a primit heparină cu greutate moleculară mică (HGMM – soluție de enoxaparină) în doză de 0,6 ml 2 ori zi, acid acetilsalicilic 100 mg/ zi, având în vedere suspiciunea de SAF.

Pe parcursul sarcinii s-a recomandat utilizarea permanentă a ciorapilor elastici cu compresie gradul II. Monitorizarea gravidei a fost realizată multidisciplinar de către medicul de familie, obstetrician, cardiolog și chirurg, fără necesitatea spitalizării.

La termenul de 38–39 de săptămâni, s-a indicat nașterea prin inducerea travaliului, cu oprirea tratamentului anticoagulant cu 12 ore înainte. Pacienta a fost internată la Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”, iar nașterea s-a realizat prin cezariană, din cauza eșecului inducției, rezultând un nou-născut viu, cu scor Apgar 9/9.

Tratamentul anticoagulant a fost reluat la 12 ore post-partum, cu tromboprofilaxie continuată timp de 6 săptămâni, în aceeași doză. Ulterior, pacienta a fost trecută la rivaroxaban 20 mg/ zi, alegând să nu alăpteze.

Comentariu

Acest caz clinic este deosebit de interesant prin complexitatea factorilor de risc implicați în debutul trombozei și prin implicațiile ulterioare asupra

conduitei în sarcină. Un prim aspect important este eligibilitatea pentru administrarea contraceptivelor orale combinate (COC). Conform criteriilor de eligibilitate stabilite de OMS, pacienta nu prezenta contraindicații în momentul inițierii contracepției, neavând antecedente de tromboză sau factori de risc evidenți.

Cu toate acestea, literatura de specialitate evidențiază faptul că utilizarea COC în decurs de până la 3 luni anterior unui episod de tromboembolism venos (TEV) poate reprezenta un factor cauzal. În cazul de față, pacienta a întrerupt COC cu aproximativ 10 zile înainte de apariția TEV. Astfel, recomandările ghidurilor impun evaluarea atentă a anamnezei pacientei la momentul apariției episodului trombotic, precum și identificarea factorilor de risc trombotic prezenți în ultimele 3 luni.

Un alt element esențial a fost existența unei **pneumonii comunitare netratate corespunzător**, care a determinat slăbiciune generală, deshidratare și agravarea stării generale. Aceasta a impus spitalizarea de urgență, iar episodul de TVP s-a produs în a doua zi de internare, în contextul unei boli inflamatorii acute și al imobilizării. Astfel, pacienta prezenta factori de risc multipli la momentul evenimentului trombotic: **utilizare recentă de COC, boală inflamatorie acută, spitalizare prelungită**, care împreună au favorizat apariția TEV complicat cu TEP.

În momentul evaluării în sarcină, pacienta se afla la câteva luni de la episodul trombotic, iar sarcina a survenit neplanificat pe fondul tratamentului cu rivaroxaban, fapt ce creează îngrijorări, având în vedere lipsa datelor certe privind siguranța și efectul teratogen al acestuia în sarcină. În plus, la pacientă se asociază alți factori trombogeni semnificativi: sarcină în evoluție, antecedente de TEV și suspiciune de sindrom antifosfolipidic (SAFL), toate acestea justificând aplicarea timpurie și susținută a tromboprolaxiei.

Luând în considerare evoluția clinică și riscul crescut de recidivă tromboembolică, ghidurile privind managementul TEV recomandă

administrarea anticoagulantelor în doze terapeutice timp de 3 până la 6 luni, în cazul factorilor de risc tranzitorii, sau până la dispariția completă a acestora (dar nu mai puțin de 3 luni). În cazul de față, factorii de risc tranzitorii – utilizarea recentă de contraceptive orale combinate, boala inflamatorie acută (pneumonie) și spitalizarea prelungită – au fost ulterior completați de factori de risc persistenți: sarcină în evoluție și probabil sindrom antifosfolipidic (SAFL). Această combinație justifică continuarea tratamentului anticoagulant în doze terapeutice (1 mg/ kg 2 ori/ zi) pe întreaga durată a sarcinii și încă 6 săptămâni post-partum.

În acest context, aplicabilitatea scorului RCOG este doar orientativă, fără valoare decizională majoră în stabilirea tacticii terapeutice, care se bazează în primul rând pe anamneza clinică individuală și pe riscul crescut de recidivă.

Factori de risc preexistenți	Scor
TEV anterior (cu excepția unui eveniment unic, legat de o intervenție chirurgicală majoră)	4
Total:	4 puncte

Cazul clinic prezentat reprezintă un exemplu de succes, în care sarcina a evoluat până la termen fără complicații trombotice sau hemoragice, cu rezultat perinatal favorabil.

Cazul clinic 3. Cristina, 28 de ani

Gravida are diagnosticul: *sarcină 7 săptămâni de gestație. S2. Malformație congenitală a cordului. Cord operat. S-a adresat pentru a determina tactica terapiei anticoagulante în timpul sarcinii. Se află în evidența cardiochirurgului cu diagnosticul: MCC. Situs transvers. Dextracardie. Stenoză severă a valvei mitrale, stare după protezare a VM cu valvă mecanică în 2019.*

Anamneza

Anamneza somatică complicată. Cardiopatie valvulară congenitală (MCC) cu situs transversus și dextrocardie. Stenoză mitrală severă, diagnosticată în 2019, în perioada post-partum după prima sarcină, când pacienta a acuzat dispnee progresivă și a fost diagnosticată cu hidrotorax recidivant. A fost supusă intervenției chirurgicale de protezare a valvei mitrale cu proteză mecanică. De atunci, se află sub tratament anticoagulant cu warfarină (3 mg/zi), cu valori INR variabile între 1,53 și 2,53.

În sarcina actuală, s-a efectuat trecerea de la warfarină la enoxaparină (sol. enoxaparină), în doze de 0,4 mg/zi și 0,6 mg/zi.

Anamneza eredocolaterală: străbunelul cu situs inversus.

Anamneza obstetrical-ginecologică: neagravată. Menarha de la 12 ani. Sarcina prezentă, a doua, a survenit spontan.

Comportament/vicii. Nu sunt.

Examenul obiectiv. Stare generală stabilă. Tegumentele roz, pale. În plămâni murmur vezicular, raluri nu sunt. Zgomote cardiace ritmice, clare, fără sufluri. FCC 74 b/ min., TA_{st} 107/ 70 mmHG, TA_{dr} 105/ 65 mmHG. Abdomen moale, nedureros, ficatul la rebord costal. Acte fiziologice normale. Edeme pe membrele inferioare nu se determină. Masa corpului – 53 kg.

Investigații relevante

ECG. Ritm sinus, AV 78 b/ min., applatizarea undelor T în derivațiile laterale.

ECHOCG. Dextracardie. Stare după protezarea VM (2019). Evoluție stabilă.

Anti-Xa: 0,65 (valoare în intervalul terapeutic pentru doze profilactice înalte).

Diagnostic. *Sarcină monofetală 7 săptămâni. SII. MCC. Situs transvers. Dextracardie. Stenoză severă a valvei mitrale, stare după protezare în 2019.*

Plan de monitorizare și tratament în sarcină

S-a recomandat administrarea de soluție de enoxaparină în doză terapeutică – 0,4 ml dimineața și 0,6 ml seara (corespunzând la 1 mg/ kg la 12 ore), cu monitorizarea nivelului anti-Xa la fiecare 4–8 săptămâni de gestație. De asemenea, s-a indicat ecocardiografie lunară, precum și testarea creatininei, hemogramei și urogramei în fiecare trimestru de sarcină. Pe tot parcursul sarcinii, pacienta a fost supravegheată multidisciplinar de medicul de familie, obstetrician, cardiolog și cardiochirurg.

Comentariu

Antagoniștii vitaminei K (precum warfarina sau acenocumarolul) traversează placentă și sunt asociați cu un risc înalt de malformații fetale, în special atunci când sunt administrați între săptămânile 6 și 12 de sarcină – perioadă critică pentru organogeneză. Aceste substanțe inhibă sinteza proteinelor dependente de vitamina K, esențiale pentru dezvoltarea normală a fătului, crescând riscul de anomalii osoase, malformații ale sistemului nervos central și afectări oculare, precum și de avort spontan.

Prin urmare, warfarina este contraindicată în sarcină, cu excepția situațiilor în care este absolut necesară, cum ar fi la femeile cu valve cardiace mecanice, unde riscul trombotic sever poate depăși riscul fetal. În cazul de față, având în vedere că sarcina a fost diagnosticată devreme, s-a putut institui la timp terapia cu HGMM (enoxaparină), evitând expunerea fetală la warfarină. În perioada postnatală, warfarina este compatibilă cu alăptarea și poate fi reluată chiar din prima zi după naștere, dacă este necesar.

Conform *Ghidului practic privind conduita tratamentului anticoagulant* (2023), medicul de familie trebuie să trimită imediat la consult cardiologic/ cardiochirurgical orice gravidă cu antecedente de intervenții pe cord, în special pe cele cu proteze valvulare mecanice, pentru stabilirea unui plan terapeutic sigur și eficient, ceea ce a fost respectat în cazul dat. Astfel,

sarcina a evoluat sub monitorizare multidisciplinară, cu ajustarea tratamentului anticoagulant conform recomandărilor actuale.

De asemenea, acest caz clinic este un exemplu în care administrarea de HGMM a fost monitorizată prin evaluarea anti-Xa pe parcursul sarcinii. Nivelul de anti-Xa se monitorizează, de regulă, la femeile cu greutate corporală extremă (mai puțin de 50 kg ori mai mult de 90 kg) sau cu alți factori de risc major (de ex., insuficiență renală, valve cardiace mecanice sau TEV recurent), dacă clearance-ul creatininei este <20 ml/min.

Deși, conform checklistului RCOG pentru evaluarea riscului trombotic, pacienta nu acumulează puncte (scorul = 0), situația clinică particulară – cardiopatie congenitală cu proteză valvulară mecanică – impune tratament anticoagulant în doză terapeutică pe parcursul sarcinii.

Potrivit ghidurilor RCOG, doza terapeutică antenatală de HGMM este de 1 mg/kg la fiecare 12 ore. Având în vedere masa corporală a pacientei de 53 kg, doza totală recomandată este de 53 mg la 12 ore, adică 106 mg în 24 de ore. Astfel, s-a optat pentru administrarea fracționată a enoxaparinei – 40 mg dimineața și 60 mg seara, asigurând o acoperire anticoagulantă eficientă și echilibrată.

Testarea activității reziduale a factorului Xa activat (anti-Xa) reprezintă singurul test valid pentru evaluarea eficienței și siguranței tratamentului anticoagulant cu enoxaparină. Nivelul terapeutic țintă este de 0,7–1,0 UI/ml, iar în anumite situații poate fi acceptat până la 1,2 UI/ml, în funcție de situația clinică. Frecvența monitorizării este stabilită în colaborare cu medicul-cardiolog și obstetrician, dar nu mai rar de o dată la 8 săptămâni în sarcină. Este esențial de menționat că recoltarea probei pentru anti-Xa se face la 4 ore după administrarea enoxaparinei pentru a asigura o determinare corectă. De regulă, este necesară o perioadă de tratament de cel puțin 4 zile înainte de testare, pentru a se atinge un nivel stabil al medicamentului în sânge.

La examenul ecografic de la 12 săptămâni s-a identificat placenta previa,

care a reprezentat o contraindicație temporară pentru trecerea de la HGMM la warfarină în trimestrul al doilea din cauza riscului hemoragic crescut.

Ulterior, la 18 săptămâni, s-a constatat migrarea placentei, aceasta devenind jos inserată, cu un risc hemoragic semnificativ mai redus, ceea ce ar fi permis trecerea la warfarină 3 mg/ zi, conform recomandărilor (începând cu săptămâna a 12-a de sarcină, atunci când riscul trombotic îl depășește pe cel hemoragic și teratogen).

Însă, pacienta a refuzat această opțiune terapeutică, alegând să continue tratamentul cu HGMM. Terapia a fost monitorizată atent prin determinarea periodică a nivelului anti-Xa și prin ecocardiografii lunare, asigurând echilibrul dintre eficiența antitrombotică și siguranța maternă și fetală.

Cazul clinic 4. Gina, 36 de ani

Gravida are diagnosticul: *sarcină 9 săptămâni de gestație. S2. Cord operat. Tromboembolie pulmonară acută.* S-a adresat pentru a determina tactica terapiei anticoagulante în timpul sarcinii. Se află în evidența cardiochirurgului cu diagnosticul: MCC. Defect de sept ventricular.

Anamneză somatică și obstetrical-ginecologică complicată.

Anamneza

Anamneză somatică complicată. Pacientă născută cu malformație congenitală cardiacă (MCC) – defect de sept ventricular (DSV), corectat chirurgical la vârsta de 1 an (în 1989 – închidere DSV). Asociat prezintă cataractă congenitală și anomalii ale țesutului conjunctiv (nespecificate). Acum 16 ani, sub tratament cu contraceptive orale combinate (COC), a suferit un prim episod de tromboză venoasă profundă (TVP) la membrul inferior stâng.

Anamneză eredocolaterală. Tatăl: insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut, episoade de TVP.

Anamneză obstetrical-ginecologică:

- Menarha la 13 ani.
- Istoric de polimorfism genic al receptorilor estrogenici și progesteronici, cu manifestări clinice de amenoree.
- Cu 8 ani în urmă: sarcină oprită în evoluție.
- Cu 4 ani în urmă: sarcină (S1) complicată cu episoade hemoragice în timpul gestației. Din trimestrul III s-a inițiat tratament cu enoxaparină 0,6 mg/zi, continuat timp de 3 luni post-partum. Sarcina a fost însoțită de dispnee severă.

Sarcina prezentă este neplanificată. Încă de la debutul gestației, pacienta a acuzat dispnee accentuată, care s-a agravat progresiv, motiv pentru care a fost internată la Institutul de Cardiologie cu suspiciune de tromboembolism venos (TEV). În cadrul investigațiilor efectuate s-au evidențiat valori foarte crescute ale D-dimerilor (12.000 ng/ mL), modificări electrocardiografice sugestive – negativare a undei T în derivațiile V1–V4 cu progresare spre V5–V6, precum și creșterea valorii NT-proBNP (600 pg/ mL), indicând suprasolicitarea cordului drept. Angio-TC toracică nu a fost efectuată, cel mai probabil din considerente legate de sarcină. În spital s-a inițiat tratamentul cu enoxaparină în doză de 0,6 mg 2 ori/ zi, administrat timp de două săptămâni. La externare, i s-a recomandat continuarea tratamentului anticoagulant cu enoxaparină 0,4 mg 2 ori/ zi.

Comportament/ vicii. Pacienta este fumătoare de aproximativ 2 ani, cu un adaos ponderal de 15 kg în această perioadă. Din momentul diagnosticului sarcinii actuale, a renunțat complet la fumat.

Examenul obiectiv. Stare generală stabilă, gravitate medie. Tegumentele roz, pale, pastozitate pe gambe. În plămâni murmur vezicular, raluri nu sunt. Zgomote cardiace ritmice, clare, fără sufluri. FCC 72 b/ min., TA_{st} 108/ 81 mm HG, TA_{dr} 101/ 76 mm HG. Abdomen moale, nedureros, ficatul la rebord costal. **Acte** fiziologice normale. Masa corpului – 83 kg.

Investigatii

ECG de repaus. Ritm sinuzal cu frecvență ventriculară de 92 bătăi/ min., axă electrică intermediară. Se evidențiază modificări de repolarizare în zona ventriculară stângă, cu aplatizarea undelor T în derivațiile anterioare V1–V4.

Ecocardiografie transtoracică (ECHO). Se observă o dilatare pronunțată a ventriculului drept (VD) și a atriului drept (AD), dilatare moderată a atriului stâng (AS), precum și dilatarea trunchiului arterei pulmonare (AP) și a aortei ascendente la nivelul sinusului Valsalva. Frația de ejeție (FE) a ventriculului stâng este păstrată, însă funcția de ejeție a ventriculului drept este redusă. Presiunea estimativă în artera pulmonară indică hipertensiune pulmonară (HTP) ușoară-moderată, cu o valoare de 44 mmHg.

Holter ECG 24 h. Se înregistrează extrasistolie ventriculară frecventă.

Profil trombofiliic. Au fost identificate mutații heterozigote ale factorilor de coagulare VII și XIII, precum și mutație a genei MTHFR. Testul pentru sindromul antifosfolipidic (SPAF) este negativ.

Diagnostic. Sarcină monofetală 9 săptămâni. SII. TEPA, risc vital intermediar redus. MCC, defect de sept ventricular (corectat chirurgical în 1989), extrasistolie ventriculară frecventă, IC II-III NYHA.

S-a recomandat tratament anticoagulant în doză terapeutică cu enoxaparină 0,8 mg 2 ori/zi, cu monitorizarea nivelului de anti-Xa plasmatic pentru ajustarea dozei. Pe parcursul sarcinii, s-a recomandat monitorizarea multidisciplinară, sub supravegherea medicului de familie, medicului-obstetrician, medicului-cardiolog și chirurgului cardiovascular, în contextul comorbidităților existente.

Comentariu

Cazul analizat este unul complex, întrucât, pe lângă prezența unei

malformații congenitale cardiace (MCC) cu intervenție chirurgicală pe cord efectuată în copilărie (închiderea DSV în 1989), pacienta are în antecedente un episod de tromboză venoasă profundă (TVP), survenit acum 16 ani, pe fondul administrării de contraceptive orale combinate (COC). Este important de menționat că, în afara perioadelor de sarcină, pacienta nu a urmat tratament anticoagulant cronic. Conform checklistului de evaluare a riscului tromboembolic propus de RCOG, pacienta obține 5 puncte, ceea ce indică necesitatea instituirii tromboprolifaxiei. Totuși, având în vedere că sarcina actuală a debutat în contextul unei faze acute a unui eveniment tromboembolic suspectat (TEPA), s-a decis administrarea enoxaparinei în doză terapeutică.

Conform Ghidului RCOG, doza terapeutică antenatală recomandată este de 1 mg/kg la fiecare 12 ore. Având în vedere masa corporală actuală de 83 kg a pacientei, s-a calculat o doză totală zilnică de 166 mg, respectiv 83 mg la 12 ore. Astfel, s-a decis administrarea enoxaparinei 80 mg dimineața și 80 mg seara, cu ajustări ulterioare în funcție de nivelul plasmatic al anti-Xa, în scopul menținerii eficienței și siguranței tratamentului anticoagulant.

Regimul de monitorizare a nivelului plasmatic de anti-Xa este similar cu cel descris în cazul precedent, iar durata tratamentului anticoagulant va cuprinde toată **perioada** sarcinii, continuând timp de 3 luni post-partum.

În cazul în care pacienta va opta pentru alăptarea copilului, tratamentul anticoagulant post-partum poate consta în administrarea HGMM sau a warfarinei, aceasta din urmă fiind asociată cu suplimentarea ușoară cu vitamina K pentru copil, pentru a preveni riscul hemoragic.

Factori de risc preexistenți	Scor
TEV anterior (cu excepția unui eveniment unic, legat de o intervenție chirurgicală majoră)	4
Fumătoare	1
Total:	5 puncte

Cazul clinic 5. Corina, 32 de ani

Gravida, cu a cincea sarcină, s-a prezentat la consultația medicului-obstetrician (nivelul II de asistență perinatală) la vârsta gestațională de 20 de săptămâni.

Anamneza

Anamneză obstetrical-ginecologică. Sarcina I – cu 5 ani în urmă, indusă prin stimulare ovariană cu clomifenum. Naștere prematură la 29 de săptămâni. Decolare de placentă normal inserată, infecție intrauterină. Nou-născut viu, 970 g, deces perinatal la 1 zi de viață.

Sarcina II – cu 4 ani în urmă, finalizată prin operație cezariană (OC) la 38 de săptămâni. Nou-născut viu, sănătos, sex masculin, 3450 g.

Sarcina III – cu 2 ani în urmă. Naștere prematură prin OC urgentă la 34-35 de săptămâni. Decolare de placentă normal inserată. Nou-născut viu, 2400 g, deces în perioada neonatală timpurie.

Sarcina IV – cu 1 an în urmă. Sarcină biochimică.

Sarcina V – actuală, a survenit spontan. Începând cu termenul de 8 săptămâni de gestație, medicul-cardiolog a inițiat tratamentul antihipertensiv cu metildopa 250 mg, o dată pe zi seara. A fost stabilit diagnosticul de HTA esențială. La 20 de săptămâni, în legătură cu creșterea valorilor TA până la 170/109 mmHg, doza de metildopa a fost mărită la 250 mg de 4 ori/zi (la interval de 6 ore). Concomitent, a fost inițiată administrarea acidului acetilsalicilic 150 mg/zi.

Anamneză somatică. Acum 3 ani – tromboză a venelor superficiale la membrul inferior drept, tratată chirurgical prin flebectomie. Gușă multinodulară, diagnosticată acum 5 ani, cu 3 noduli tiroidieni (maxim 5 mm), TIRADS 2 și 4, în context de eutiroidie; calcitonina 9 pg/mL (în limite normale), fără modificări ecografice în dinamică, pacienta fiind monitorizată de endocrinolog.

Anamneză eredocolaterală. Bunica – tromboembolie pulmonară; bunicul – infarct miocardic și accident vascular cerebral.

Comportament/ vicii. Obezitate grad II. Greutatea 88 kg până la sarcină, în sarcină +10 kg la 20 de săptămâni. Talia – 177 cm.

Examenul obiectiv. Stare generală stabilă. Tegumentele roz, pale. În plămâni murmur vezicular, raluri nu sunt. Zgomote cardiace ritmice, clare, fără sufluri. FCC 80 b/ min., TA_{st} 128/ 81 mmHG, TA_{dr} 123/ 70 mmHG. Abdomenul moale, indolor. Uterul gravid, corespunde termenului de gestație. Ficatul la rebord costal. Vene varicoase dilatate pe membrele inferioare. Acte fiziologice normale. Edeme pe membrele inferioare nu se determină.

Investigații relevante

TSH = 1,09 mUI/ L.

Glicemia variază între 5,4 și 7,4 mmol/ L (recent – 6,9 mmol/ L). Pacienta este consiliată privind dieta, limitează consumul de glucide, are două mese principale pe zi și gustări rare, fiind monitorizată de medicul-endocrinolog.

ECG: ritm sinuzal, frecvență cardiacă 100 b/ min., axă electrică normală, hemibloc de ram drept la nivelul fasciculului Hiss.

Ecografia Doppler venoasă a membrelor inferioare evidențiază insuficiență valvulară la nivelul venei poplitee și femurale comune, cu valvă ostială incompetentă.

Testarea pentru sindromul antifosfolipidic (SAF) – negativă.

Diagnostic. Sarcină monofetală 20 de săptămâni. SV P3. AOC (uter cicatricial după 2 OC, DPPNI recurentă). Tromboza venelor superficiale, flebectomie cu 3 ani în urmă. HTA esențială gr. II-III. Obezitate gr. II.

A fost inițiată tromboprofilaxia cu sol. enoxaparină 0,4 mg/ zi, asociată cu purtarea ciorapilor elastici cu compresie gradul II și administrarea de acid acetilsalicilic 150 mg/ zi, conform PCN *Stări hipertensive în sarcină*. Pe parcursul sarcinii, pacienta a fost monitorizată strict în regim interdisciplinar de către medicul obstetrician-ginecolog, medicul de familie, flebologul și specialistul în hemostază.

La 26 de săptămâni, evoluția sarcinii a fost complicată cu tromboza

venelor superficiale ale membrului inferior drept. A fost consultată de către medicul-flebolog și specialistul în hemostază, doza de anticoagulant a fost crescută la 0,4 ml la 12 ore, pacienta fiind internată într-o unitate de nivelul III de asistență perinatală.

La 28 de săptămâni, din cauza creșterii și fluctuațiilor valorilor glicemiei, medicul-endocrinolog stabilește diagnosticul de *diabet gestațional*. Pacienta a fost consiliată nutrițional, instruită în monitorizarea glicemiei la domiciliu cu glucozometru și a început să noteze constant valorile în jurnalul glicemic. La 32 de săptămâni, în baza profilului glicemic, s-a inițiat tratamentul insulinic cu levemir (insulină bazală).

La 32 de săptămâni de gestație, gravida s-a adresat la maternitate cu valori ale tensiunii crescute (TA 153/ 86 mmHg și 159/ 102 mmHg) sub tratament antihipertensiv cu metildopa 250 mg la fiecare 6 ore. Pacienta se încadra în grupa de risc înalt pentru preeclampsie, având multiple comorbidități și factori predispozanți: hipertensiune arterială cronică, obezitate, diabet gestațional insulinodependent, două antecedente de decolare prematură de placenta normal inserată, precum și episoade de tromboză a venelor superficiale (în antecedente și în sarcina actuală).

Analizele de laborator (hemoleucogramă, număr de trombocite, coagulogramă, raport proteină/creatinină urinară, probe hepatice și renale) s-au menținut în limite normale, fiind monitorizate săptămânal în cadrul internării.

Având în vedere stabilizarea valorilor tensionale după ajustarea tratamentului cu metildopa 500 mg la fiecare 6 ore, investigațiile de laborator normale, precum și traseele CTG reactive, s-a decis continuarea monitorizării active în regim de staționar. Au fost efectuate două cure de corticoterapie pentru profilaxia detresei respiratorii fetale, precum și tromboprofilaxie cu enoxaparină 0,4 ml la 12 ore subcutanat.

La 36 de săptămâni, în contextul recidivei valorilor TA (până la 160/ 100 mmHg), s-a decis finalizarea sarcinii prin operație cezariană de urgență,

efectuată la 12 ore după ultima doză de enoxaparină. A fost extras un nou-născut de sex feminin, cu greutatea de 2.720 g și scor Apgar 8/9 puncte. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, fără complicații.

Postoperatoriu, s-a inițiat tromboprolifaxie cu enoxaparină 0,4 ml SC la fiecare 12 ore, pentru o durată de 6 săptămâni post-partum, în conformitate cu scorul RCOG de risc trombotic de 7 puncte. De asemenea, a fost recomandat tratament antihipertensiv cu valsacor 80 mg per os, la interval de 12 ore, pentru o perioadă de 6 săptămâni după naștere.

Pentru monitorizare și ajustarea tratamentului, s-au indicat următoarele consulturi:

- consult cardiologic la 3 săptămâni post-partum pentru evaluare de bilanț,
- consult hematologic (specialist în hemostază) în perioada de lăuzie,
- consulturi obstetricale de urmărire la 7, 14 și 42 de zile după naștere.

Comentariu

În cazul clinic prezentat, au fost aplicate două checklisturi de evaluare a riscului trombotic, conform modelului propus de RCOG: un checklist antenatal, completat la 20 de săptămâni de gestație, și un checklist post-partum, realizat imediat după naștere și reevaluat la externarea pacientei.

Factori de risc preexistenți	Scor
TEV anterior (cu excepția unui eveniment unic, legat de o intervenție chirurgicală majoră)	4
Obezitate	1 sau 2b
Paritate ≥ 3	1
Vene varicoase grosolane	1
Total:	7 puncte

Perioada post-partum

TEV anterior (cu excepția unui eveniment unic, legat de o intervenție chirurgicală majoră)	4
Obezitate	1 sau
Paritate ≥ 3	1
Vene varicoase grosolane	1
Factori de risc obstetricali	
Preeclampsie în sarcina curentă	1
Operație cezariană urgentă în naștere	2
Naștere prematură <37 săpt. în sarcina curentă	1
Risc post-partum. Total:	10

Acest caz clinic este relevant prin prezența mai multor factori de risc preexistenți sarcinii, care au impus inițierea timpurie a tromboprofilaxiei. La vizita obstetricală la 20 de săptămâni de gestație, pacienta a acumulat un scor RCOG de risc trombotic de 7 puncte, având în antecedente tromboză venoasă superficială la membrul inferior drept, istoric familial de tromboembolism venos (TEV) și obezitate. În consecință, s-a recomandat tromboprofilaxie cu heparină cu greutate moleculară mică în doză profilactică de 0,4 ml/zi, corespunzător masei corporale (50–90 kg).

Ulterior, în contextul apariției trombozei venelor superficiale în sarcină și a unei greutate corporale de 118 kg, doza de anticoagulant a fost ajustată la 0,4 ml la fiecare 12 ore. Ecografia Doppler duplex, efectuată la două săptămâni de la episodul trombotic, nu a evidențiat semne de tromboză activă.

Scorul de risc trombotic a fost reevaluat post-partum, atât imediat după naștere, cât și la externare, iar dozele de HGMM au fost ajustate corespunzător greutății lăuzei și continuate pentru o perioadă de 6 săptămâni după naștere, conform ghidurilor de tromboprofilaxie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Adam Cuker, Eric K Tseng, Robby Nieuwlaat, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. In: *Blood Adv.*, 2021; 5(3): 872–888.
2. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 infection. In: *Blood*, 2020; 136(4): 489-500.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. In: *Obstet. Gynecol.*, 2018; 132(1): e1-e17.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. In: *Obstet. Gynecol.*, 2018; 132(1): e18- 34.
5. Arsene LV. *Algoritm de diagnostic și tratament la gravidele cu trombofilie ereditară și dobândită*. Rezumatul tezei de doctorat. București, 2021.
6. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. In: *Lupus*, 2003; 12: 530–534.
7. Bain E, Wilson A, Tooher R, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. In: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014; 2: CD001689.
8. Bates S, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. In: *Blood Adv.*, 2018; 2(22): 3317-3359.
9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). In: *Chest*, 2012; 141: e691S-e736S.

10. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. In: *J. Thromb. Thrombolysis*, 2016; 41(1): 92-128.
11. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, et al. EThIG Investigators. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. In: *Thromb. Haemost.*, 2007; 98: 1237–1245.
12. Capecchi M, Abbattista M, Ciavarella A, et al. Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome. In: *J. Clin. Med.*, 2022; 11(23): 6984.
13. Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. In: *J. Obstet. Gynaec. Canada*, 2014; 36(6): 527-553.
14. Colmorn LB, Ladelund S, Rasmussen S, et al. Risk of a venous thromboembolic episode due to caesarean section and BMI: A study in northern Denmark covering 2000-2010. In: *J. Obstet. Gynaec.*, 2014; 34: 313-316.
15. Conard J, Elalamy I, Horellou MH, Samama MM. Thrombophilia constitutionnelles. In: *Hemor. Thromb., Elsevier-Masson*; 2009: 188-201.
16. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. In: *Blood*, 2020; 135(23): 2033-2040.
17. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, et al. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. In: *BMJ*, 2017: 359.
18. DJ Quinlan, A McQuillan, JW Eikelboom. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. In: *Ann. Intern. Med.*, 2004; 140(3): 175–183.
19. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, et al. Hereditary thrombophilia. In: *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2019; 90(10): 44.

20. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3(2): 292-299.
21. Galambosi PJ, Gissler M, Kaaja RJ, et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during post-partum period: a population-based cohort-study. In: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2017; 96(7): 852-861.
22. Gandara E, Carrier M, Rodger MA. Intermediated doses of low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of pregnancy thromboembolism. A systemic review. In: *Thromb. Haemost.*, 2014; 111: 559–561.
23. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. In: *New Engl. J. Med.*, 2000; 342(6): 374-380.
24. *Ghid de prevenție a tromboembolismului venos*. Ediția a II-a. Prof. Dr. Leonida Gherasim, Prof. Dr. Dinu Antonescu, Prof. Dr. Dan Tulbure. GHID 08/11/2010 - Portal Legislativ
25. *Conduita tratamentului anticoagulant*. Ghid practic. 2023. Ghid-practic-Conduita-tratamentului-anticoagulant-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.814-din-28.09.2023.pdf
26. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case control study. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008; 198: 233 e231-237.
27. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the post-partum period: incidence, risk factors, and mortality. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194: 1311-1315.
28. Kalaitzopoulos DR, Panagopoulos A, Samant S, et al. Management of venous thromboembolism in pregnanc. In: *Thromb. Research*, 2022; 211: 106-113.
29. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014. ESC guidelines on the diagnosis and management of

acute pulmonary embolism. In: *Eur. Heart J.*, 2014; 35: 3033–3080.

30. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia. 1999 May 14 [Updated 2018 Jan 4]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>
31. Kulikov AV, Schiffman EM, Zabolotskikh IB, Sinkov SV, Belomestnov SR. Thromboprophylaxis in obstetrics: who, when and how. In: *Gynecology*, 2014; 16(5): 84-89.
32. Lee EE, Jun JK, Lee EB. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. In: *J. Korean Med. Sci.*, 2021; 36(4): e24.
33. Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper from the Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). In: *Vasa*, 2016; 45(2): 103–118.
34. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, et al. Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. In: *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2009; 31: 611-620.
35. Lyall H, Consultant Haematologist. *Trust Guideline on Prophylactic Anticoagulation in Pregnancy*. Approval Date: December 2023.
36. Mbrace. *Saving Lives, Improving Mothers’ Care. Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquires into Maternal Deaths and Morbidity 2019-2021*. October 2023.
37. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the post-partum period. In: *ANZJOG*, 2012; 52: 14-22.
38. McLintock C, Brighon T, Chunilal S, et al. Recommendations for the prevention of pregnancy associated venous thromboembolism. In: *ANZJOG*, 2011; 52: 3-13.

39. Moore GW, Musiał J, Wahl D, de Laat B, Devreese KMJ. Identification of high thrombotic risk triple-positive antiphospholipid syndrome patients is dependent on anti-cardiolipin and anti- β 2glycoprotein I antibody detection assays. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2018; 16: 2016–2023.
40. *Profilaxia trombembolismului venos*. Protocol clinic național (PCN-227). 2015. 15101-PCN-22720Profilaxia20trombembolismului_venos.pdf
41. R D'Souza, J Ostro, PS Shah, CK Silversides, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. In: *Eur. Heart J.*, 2017; 38(19): 1509-1516.
42. RCOG. *Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy*. Version 16 [15 December 2022]. London, UK: RCOG; 2022. <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf>
43. Recommendations for thromboprophylaxis and antithrombotic treatment in patients with COVID-19. Spanish Society of Trombosis and Haemostasis. Publication date: April 21, 2020. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Cosín-Sales J, Gámez JM, Consuegra L, Ferreiro JL, Marín F; Expert reviewers. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. In: *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 2020; 73(9): 749-757.
44. *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium*. Green-top Guideline No. 37a. April 2015.
45. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). In: *Eur. Heart J.*, 2011; 32: 3147–3197.
46. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. In: *Br. J. Haematol.*, 2006; 132(2): 171-196.

47. Sebastiani GD, Iuliano A, Cantarini L, Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. In: *Autoimmun. Rev.*, 2016; 15: 433–439.
48. Shannon M. Bates, corresponding author Saskia Middeldorp, Marc Rodger, Andra H. James, and Ian Greer. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. In: *J. Thromb. Thrombol.*, 2016; 41: 92–128.
49. Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România. *Ghidul privind boala tromboembolică în sarcină și lăuzie* (din 09.08.2019).
50. Sultan AA, Tata LJ, West J, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. In: *Blood*, 2013; 121: 3953–3961.
51. Thomsen AJ, Greer IA. *Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management* (Green-top guideline no. 37b). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2015: 1-32.
52. Thrombocytopenia in Pregnancy. In: *Obstet. Gynecol.*, 2016; 128(3): e43-e53.
53. *Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management*. Green-top Guideline No. 37b. April 2015.
54. *Thromboprophylaxis in the Antenatal and Post-partum Period Guideline*. UK, 2022.
55. Timmons P, Harlow FH, Lyall H. Thromboprophylaxis in pregnancy: a practical guide for the obstetrician. In: *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.*, 2023; 33(12): 346-353.

TESTE PENTRU EVALUAREA CUNOȘTIINȚELOR

1. CS. De ce warfarina nu este o alegere medicamentoasă pentru femeile gravide cu risc înalt de tromboză venoasă profundă?
 - A. Poate afecta formarea organelor fătului și poate crește riscul de avort spontan.
 - B. Poate crește riscul formării cheagurilor de sânge în venele pulmonare.
 - C. Poate majora riscul unui eveniment cardiovascular advers în timpul nașterii.
 - D. Poate spori riscul de avort spontan prin creșterea factorilor de coagulare VI și VII.
2. CS. Care dintre următoarele modificări măresc presiunea venoasă în timpul sarcinii, crescând riscul de tromboză venoasă profundă?
 - A. Creșterea uterului
 - B. Majorarea ritmului cardiac fetal
 - C. Scăderea funcției tiroidiene materne
 - D. Creșterea presiunii asupra vezicii urinare și a rectului
3. CM. Sarcina normală este asociată cu următoarele schimbări majore în hemostaza:
 - A. Hipocoagulabilitate sanguină
 - B. Hiperfibrinoliză
 - C. Hipercoagulabilitate sanguină
 - D. Hipofibrinoliză
4. CM. Sarcina fiziologică se caracterizează prin creșterea progresivă a nivelurilor următorilor factori de coagulare:
 - A. A factorului VIII
 - B. A factorului tisular
 - C. A fibrinogenului
 - D. A factorului von Willebrand

5. CM. Pentru femeile gravide/lăuze, aprecierea riscului trombotic se recomandă în următoarele situații:
- A. La luarea în evidență medicului de familie
 - B. În timpul efectuării operației cezariene
 - C. La fiecare spitalizare a gravidei
 - D. La sfârșitul perioadei de alăptare a nou-născutului
6. CS. În perioada antenatală, riscul de tromboembolism venos (TEV) este maxim în:
- A. Primul trimestru de sarcină
 - B. Al doilea trimestru de sarcină
 - C. Al treilea trimestru de sarcină.
 - D. Perioada preconcepțională
7. CS. Dacă există patru sau mai mulți factori de risc pentru TEV, se recomandă tromboprofilaxie cu HGMM:
- A. De la 28 de săptămâni de sarcină
 - B. Pe toată perioada sarcinii
 - C. Doar în perioada postnatală
 - D. Doar în primul trimestru de sarcină
8. CM. Trombofiliile ereditare cu risc trombotic scăzut sunt reprezentate de:
- A. Factorul V Leiden heterozigot
 - B. Homozigoția factorului V Leiden
 - C. Inhibitorul activatorului de plasminogen (PAI)
 - D. Deficitul de antitrombină
9. CM. Trombofiliile ereditare cu risc trombotic înalt sunt reprezentate de:
- A. Factorul V Leiden heterozigot
 - B. Homozigoția factorului V Leiden
 - C. PAI
 - D. Deficitul de antitrombină

- 10. CS.** Tuturor femeilor cu obezitate de gradul 3 (IMC mai mare sau egal cu 40 kg/m^2), chiar și în absența altor factori de risc, li se va administra profilaxia cu HGMM în doze adecvate greutateii lor timp de:
- A. 10 zile după naștere
 - B. 42 de zile după naștere
 - C. 7 zile după naștere
 - D. 56 de zile după naștere
- 11. CS.** În cazul unei nașteri planificate, dozele profilactice de HGMM sunt anulate cu cel puțin:
- A. 24 de ore înainte de naștere
 - B. 12 ore înainte de naștere
 - C. 48 de ore înainte de naștere
 - D. 6 ore înainte de naștere
- 12. CS.** Dacă nu există riscul de sângerare, dozele profilactice de HGMM pot fi reluate la cel puțin:
- A. 4-6 ore după naștere
 - B. 10-12 ore post-partum
 - C. 48 de ore după naștere
 - D. 24 de ore post-partum
- 13. CM.** Factorii de risc suplimentari relevanți pentru tromboprofilaxia post-partum sunt:
- A. Trăvialiul prelungit
 - B. Nașterea prematură
 - C. Infecția
 - D. Hemoragia
 - E. Mobilizarea timpurie
- 14. CS.** Pentru femeile cu valve cardiace mecanice, warfarina poate fi reluată:
- A. la 12 ore după naștere
 - B. la 24 de ore după naștere
 - C. la 6 ore post-partum
 - D. la 48 de ore după naștere

- 15. CM.** Contraindicațiile pentru metodele mecanice de tromboprofilaxie sunt:
- A. Boala arterială periferică suspectată sau dovedită
 - B. Neuropatia periferică sau alte cauze de deficiențe senzoriale
 - C. Edemul pulmonar cauzat de insuficiența cardiacă congestivă
 - D. Cardiopatia ischemică
- 16. CS.** Medicamentele de elecție recomandate pentru tromboprofilaxie farmacologică în timpul sarcinii și în post-partum sunt:
- A. Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM)
 - B. Heparinele nefracționate
 - C. Antagoniștii vitaminei K
 - D. Antiagregantele orale
- 17. CM.** Calcularea dozelor de HGMM se bazează pe:
- A. Indicele de masă corporală (IMC)
 - B. Greutatea pacientei anterior sarcinii (în kg)
 - C. Greutatea femeii la sfârșitul sarcinii (în kg)
 - D. Greutatea pacientei în momentul primei consultații sau luării în evidență
- 18. CM.** Monitorizarea efectului anticoagulant, în cazul pacientelor care primesc doze profilactice de HGMM, este necesară în următoarele situații:
- A. Obezitate ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$)
 - B. Femeie cu risc înalt de sângerare
 - C. Gravidă cu sarcina gemelară
 - D. Gravidă cu hipertensiune gestațională
- 19. CS.** Heparinele nefracționate (HNF) sunt preferate la:
- A. Gravidele cu disfuncție renală severă ($GFR < 30 \text{ ml/min.}$)
 - B. Gravidele cu preeclampsie neseveră
 - C. Gestantele cu hiperemieză gravidică
 - D. Gravidele cu avort recurent

20. CS. Contraindicații pentru utilizarea HGMM sunt:

- A. Trombocitopenia severă
- B. Sângerarea antenatală sau post-partum activă
- C. Hipertensiunea arterială necontrolată
- D. Gravidele cu boală varicoasă (varice)

Grila de răspuns

1	A	11	B
2	A	12	A
3	C, D	13	A, C, D
4	A, B, C, D	14	B
5	A, C	15	A, B, C
6	C	16	A
7	B	17	B, D
8	A, C	18	A, B
9	B, D	19	A
10	A	20	A, B, C

Anexa 1. Evaluarea și managementul riscului de tromboembolism venos în obstetrică

Evaluare antenatală și management
(se realizează la adresare și, repetat, la internare)

Orice TEV anterior, cu excepția unui singur eveniment legat de o intervenție chirurgicală majoră

RISC ÎNALT

Necesită profilaxie prenatală cu HGMM. Trimiterea la un specialist în tromboză în timpul sarcinii.

Internare în spital

- Un singur episod de TEV anterior, legat de o intervenție chirurgicală majoră
- Trombofilie cu risc ridicat + fără TEV
- Comorbidități medicale, de ex. cancer, insuficiență cardiacă, LES activ, BII sau poliartropatie inflamatorie, sindrom nefrotic, DZ de tip I cu nefropatie, anemie falciformă, UDIV actuală
- Orice procedură chirurgicală, de ex. apendicectomie
- SHO (numai în primul trimestru)

RISC INTERMEDIAR

A se lua în considerare profilaxia prenatală cu HGMM.

- Obezitate (IMC >30 kg/m²)
- Vârsta >35 de ani
- Paritate ≥3
- Fumat
- Dilatare varicoasă a venelor
- Preeclampsie în acest moment
- Imobilitate, de ex. paraplegie, DPMR
- Antecedent familial de TEV neprovocat sau provocat de estrogeni la o rudă de gradul întâi
- Trombofilie cu risc scăzut
- Sarcină multiplă

Patru sau mai multe puncte din lista factorilor de risc:
profilaxie din primul trimestru
Trei puncte acumulate din lista factorilor de risc:
profilaxie de la 28 de săptămâni

Factori de risc tranzitorii:

- Deshidratare/hiperemieză gravidică
- Infecție sistemică actuală
- Călătorii pe distanțe lungi

Mai puțin de trei factori de risc

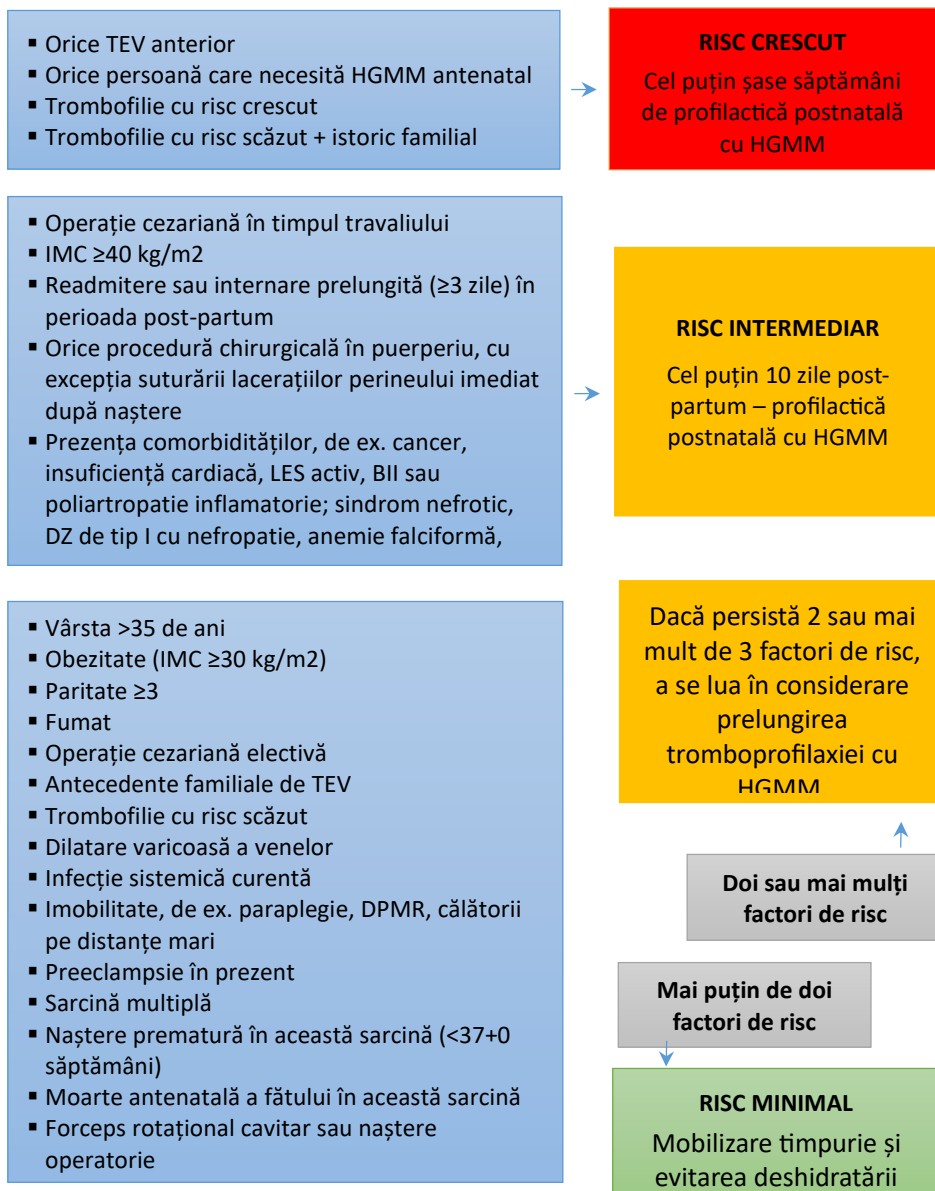
RISC MINIMAL

Mobilizare și evitarea deshidratării

TEV = tromboembolism venos; UDIV = utilizator de droguri intravenoase; BII = boală inflamatorie intestinală; SHO = sindrom de hiperstimulare ovariană; DPMR = dureri la nivelul centurii pelviene cu mobilitate redusă; FIV = fertilizare in vitro; TRA = tehnologii de reproducere asistată; LES = lupus eritematos sistemic

Anexa 2. Evaluarea riscului de tromboembolism venos în perioada postnatală

(Se va evalua în sala de naștere.)



Doza profilactică antenatală și postnatală de HGMM

- Greutate <50 kg = 20 mg enoxaparină/2500 unități dalteparină/3500 unități tinzaparină zilnic
- Greutate 50-90 kg = 40 mg enoxaparină/5000 unități dalteparină/4500 unități tinzaparină zilnic
- Greutate 91-130 kg = 60 mg enoxaparină/7500 unități dalteparină/7000 unități tinzaparină zilnic
- Greutate 131-170 kg = 80 mg enoxaparină/10.000 unități dalteparină/9000 unități tinzaparină zilnic
- Greutate >170 kg = 0,6 mg/kg/zi enoxaparină/75 u/kg/zi dalteparină/75 u/kg/zi tinzaparină

Anexa 3. Grade de recomandare și niveluri ale dovezilor

Tabelul 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

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

Tabelul 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Gradul A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate pe tema acestei recomandări (nivel de dovezi Ia sau Ib).
Gradul B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivel de dovezi IIa, IIb sau III).
Gradul 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 (nivel de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Gradul E/ PBP	Punct de bună practică/ Recomandări de bună practică, bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a ghidului.

Tabelul 3. Clasificarea nivelurilor de dovezi

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

Acest ghid metodologic oferă instrumente practice pentru identificarea și gestionarea riscului de tromboembolism venos în timpul sarcinii, nașterii și perioadei post-partum, fiind un reper în luarea deciziilor informate, bazate pe dovezi clinice, referitoare la aplicarea tromboprolaxiei și folosirea agenților anticoagulanți.

Ghidul este destinat prestatorilor de servicii medicale la nivel de AMP (medici de familie), AMSA (medici obstetricieni-ginecologi, medici-cardiologi), prestatorilor de servicii medicale la nivel de AMS (medici obstetricieni-ginecologi, medici anesteziologi-reanimatologi, medici-cardiologi, medici-chirurgi vasculari).

