

Boala tromboembolică în sarcină și lăuzie

Cuprins

- 1 Introducere**
 - 2 Scop**
 - 3 Metodologie de elaborare**
 - 3.1 Etapele procesului de elaborare
 - 3.2 Principii
 - 3.3 Data reviziei
 - 4 Structură**
 - 5 Evaluare și diagnostic**
 - 5.1 Evaluare și grupe de risc
 - 5.2 Diagnosticul bolii tromboembolice
 - 6 Conduită**
 - 6.1 Tromboprofilaxia
 - 6.1.1** *Paciente cu istoric personal de boală tromboembolică, fără trombofilie cunoscută*
 - 6.1.2** *Paciente cu istoric personal de boală tromboembolică cu trombofilie cunoscută*
 - 6.1.3** *Paciente cu trombofilie fără episod tromboembolic în antecedente*
 - 6.1.4** *Paciente cu sindrom antifosfolipidic*
 - 6.1.5** *Paciente cu proteze valvulare*
 - 6.1.6** *Postpartum*
 - 6.2 Conduită în tromboembolismul venos
 - 6.3 Conduită în travaliu la parturientele cu tratament anticoagulant
 - 7 Anestezia**
 - 8 Urmărire și monitorizare**
 - 8.1 Monitorizarea maternă
 - 8.1.1** *Paciente cu risc de boală tromboembolică*
 - 8.1.2** *Paciente cu boală tromboembolică în sarcină și lăuzie*
 - 8.2 Monitorizarea fetală
 - 9 Aspecte administrative**
 - 10 Bibliografie**
- Anexe**
- 4.1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
 - 4.2. Posologia folosită în terapia anticoagulantă

Precizări

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

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientului, precum și resursele, caracterele specifice și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcție de particularitățile acesteia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflecta în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

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

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

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

Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populație sau ale Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare.

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

Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic și financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populație și al Agenției Elvețiene pentru Cooperare și Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor (2007)

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, președinte

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Vlad I. Tica, președinte

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Florin Stamatian, președinte

Casa Națională de Asigurări de Sănătate

Dr. Roxana Radu, reprezentant

Președinte – Profesor Dr. Florin Stamatian

Co-președinte – Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Secretar – Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului (2007)

Coordonator

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Scriitor

Dr. Alina Veduță

Membrii

Profesor Dr. Leonida Gherasim

Profesor Dr. Ana Maria Vlădăreanu

Dr. Doina Mihăilescu

Integrator

Dr. Alexandra Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Profesor Dr. Szabó Béla

Grupul de Coordonare a reviziei ghidurilor (2019)

Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice

Profesor Dr. Nicolae Suci, președinte

Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiului Medicilor din România

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, președinte

Membrii Grupului Tehnic de Revizie a ghidului (2019)

Coordonator

Profesor Dr. Monica Mihaela Cîrstoiu

Scriitor

Șef Lucrări Dr. Roxana Elena Bohîlțea

Membrii

Asistent Univ. Dr. Octavian Munteanu

Dr. Natalia Turcan

Integrator

Dr. Alina-Gabriela Marin

Evaluatori externi

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Conferențiar Dr. Costin Berceanu

Abrevieri

ACL	Anticorpi anticardiolipinici
AL	Anticoagulant lupic
ALT	Alanin-aminotransferaza
aPTT	Timp de tromboplastină parțial activată
AST	Aspartat-aminotransferaza
AVC	Accident vascular cerebral
COC	Contraceptive orale combinate
CTPA	Angiografia pulmonară computerizată
FVL	Factorul V Leiden
GPB2-I	Anticorpi anti β 2 glicoproteina I
HGMM	Heparină cu greutate moleculară mică
HLG	Hemoleucogramă
HNF	Heparină nefracționată
IMC	Indice masă corporală
INR	International normalised ratio
iv	Intravenos
MGP	Mutația 20210A a genei protrombinei
mg	Miligrame
mg/kg	Miligrame/kilogram
PCR	Polymerase chain reaction (reacția de polimerizare în lanț)
PC	Proteina C
PS	Proteina S
SAFL	Sindrom antifosfolipidic
sc	Subcutanat
TEP	Trombembolism pulmonar
TEV	Trombembolism venos
TVP	Tromboză venoasă profundă
UI	Unități internaționale
UI/ml	Unități Internaționale/mililitru
UI/kg	Unități Internaționale/kilogram
V/Q	Ventilație/perfuzie

1 INTRODUCERE

Termenul de boală tromboembolică are semnificație echivalentă termenului de tromboembolism venos (TEV). Tromboza venoasă profundă (TVP), tromboembolismul pulmonar (TEP), și accidentul vascular cerebral, considerate manifestări ale aceleiași boli - boala tromboembolică, sunt probleme majore de sănătate, cu repercusiuni severe și risc vital. Tromboembolismul pulmonar acut poate conduce la deces, iar pe termen lung, episoadele recurente pot determina hipertensiune pulmonară. O complicație frecventă a trombozei venoase profunde este insuficiența venoasă cronică caracterizată prin reflux sangvin în venele sistemului venos profund și obstrucție venoasă ce pot duce la modificări tegumentare și chiar ulceratii cu impact negativ asupra calității vieții individului.

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

Tromboembolismul pulmonar este, global, a doua cauză de mortalitate maternă, după hemoragia obstetricală; în Marea Britanie tromboembolismul pulmonar este prima cauză de mortalitate maternă.

Principali factori care cresc riscul tromboembolic sunt: imobilizarea, traumatismele, intervențiile chirurgicale, infecțiile sistemice, sarcina și lăuzia.

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

De asemenea, trebuie avut în vedere că sarcina crește riscul pentru tromboembolism venos de 5-10 ori prin prezența celor trei elemente ale triadei Virchow (leziune endotelială, stază sangvină și hipercoagulabilitate). Traumatisme vasculare apar mai ales în travaliu, în special după naștere vaginală instrumentală sau după operație cezariană, de aceea, primele 3 luni după naștere riscul de TEV este de 60 de ori mai mare decât riscul populației generale. Embolia pulmonară apare în 15% dintre cazurile de tromboză venoasă profundă netratată, având o rată a mortalității de 1% și în 4,5% din cazurile de tromboză venoasă profundă tratată, cu aceeași rată a mortalității. Vârsta maternă avansată, obezitatea, antecedentele personale sau familiale de TEV, trombofilia ereditară sau dobândită și operația cezariană sunt considerați factori de risc crescut pentru complicații tromboembolice în sarcină și lăuzie.

Ghidul clinic pentru „Boala tromboembolică în sarcină și lăuzie” este conceput la nivel național.

Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale conduitei particulare ale unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unității sanitare în care activează. Ghidurile clinice pentru obstetrică și ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi științifice, tărie a afirmațiilor, grade de recomandare. Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Prezentul Ghid clinic pentru „Boala tromboembolică în sarcină și lăuzie” se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar și personalului medical din alte specialități (terapie intensivă, neonatologie, cardiologie, medici de familie) care se confruntă cu problematica abordată.

Sunt urmărite:

- Standardizarea abordării într-o problemă importantă: cine/în ce cadru are competența să se ocupe de tromboprofilaxia și tratamentul bolii tromboembolice în cazurile de obstetrică și ginecologie; întrebarea are implicații medico-legale, chiar dacă nu este vorba despre o problemă medico-legală în sine.
- Tromboprofilaxia și tratamentul bolii tromboembolice în sarcină, travaliu și postpartum. Utilizarea tromboprofilaxiei la gravide și lăuze cu risc trombotic crescut este fundamentată, deși există puține studii clinice pe baza cărora să se poată face recomandări; ghidurile de practică medicală au la bază în principal opinia experților și în mai mică măsură evidențe de nivel înalt rezultate din trialuri clinice randomizate. În cazurile obstetricale, se pune problema profilaxiei primare sau secundare a bolii tromboembolice, nu numai din punctul de vedere al consecințelor materne directe ale acesteia, ci și din punctul de vedere al efectelor pe care boala tromboembolică, chiar frustră, le are asupra cursului sarcinii, dezvoltării fetale și evoluției nou-născutului. Analiza Cochrane 2014 (*Cochrane Database of Systematic Reviews*) privind profilaxia cu heparină nefracționată (HNF) sau heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) a bolii tromboembolice în sarcină și

În lăuzia precoce a inclus 16 studii/2592 paciente și a concluzionat că studiile analizate, de calitate moderată, nu susțin reducerea riscului de deces matern, TEP sau TVP prin administrarea în sarcină sau după operația cezariană a heparinei; comparativ cu HNF, HGMM determină mai puține reacții adverse locale, mai puține episoade alergice sau de sângerare și mai puține pierderi fetale. Nu există date suficiente pe baza cărora să se poată fundamenta recomandarea optimă pentru prevenția TEV. Recomandarea de actualitate este desfășurarea de studii randomizate mari, care să analizeze diferitele metode de profilaxie a bolii tromboembolice folosite în prezent în sarcină și în postpartum.

- **Tratamentul bolii tromboembolice:** Fără tratament, boala tromboembolică la gravide și lăuze poate fi fatală (TEP masiv) sau poate avea consecințe grave pe termen lung (hipertensiune pulmonară post trombotică, sindrom post trombotic). Una dintre situațiile în care se întâlnesc de elecție manifestările foarte grave ale bolii tromboembolice este lăuzia.
- **Anticoagularea în travaliu:** Anticoagularea ar trebui sistată cu minim 12 ore, preferabil 24 anterior inducerii planificate a travaliului sau operației cezariene. Anticoagularea este recomandată postoperator în cazul operațiilor cezariene în urgență; recomandarea devine fermă la paciente care cumulează factori de risc pentru boală tromboembolică.
- **Anestezia:** În cursul anticoagulării cu HNF, anestezia regională poate fi administrată la 6-8 ore după ultima administrare a anticoagulantului sau cel puțin atunci când aPTT se află în limite normale. În cursul anticoagulării cu HGMM anestezia regională ar trebui amânată la peste minim 12 ore, preferabil la ≥ 24 ore de la ultima administrare a anticoagulantului, datorită riscului de hematom spinal; acesta este motivul pentru care se recomandă la 36 săptămâni de gestație trecerea de la administrarea subcutanată de HGMM la administrarea subcutanată de HNF.

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

- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicantul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de Informație pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate
- creșterea calității serviciilor și procedurilor medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea noutăților științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creșterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical.

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

3 METODOLOGIE DE ELABORARE SI REVIZIE

3.1 Etapele procesului de elaborare

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

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

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

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

Scriitorii ghidurilor au fost contractați și instruiți asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat

prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului. După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de recenzorii externi și au redactat versiunea 3 a ghidului. Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical. Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate punct cu punct în cadrul unei întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia în perioada 2-4 februarie 2007, cu sprijinul Agenției pentru Cooperare și Dezvoltare a Guvernului Elvețian (SDC) și a Fondului ONU pentru Populație (UNFPA). Participanții la întâlnirea de Consens sunt prezentați în Anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost agreate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării. Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând Instrumentul Agree elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății Publice, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România. Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul 1524 din 4 decembrie 2009 și de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru „Boala tromboembolică în sarcină și lăuzie” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor și de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România. Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alăturat țaria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Etapele procesului de revizie

În luna Februarie 2018, conducerea Societății de Obstetrică și Ginecologie (SOGR) a inițiat primii pași pentru revizia ghidurilor clinice pentru obstetrică și ginecologie, stabilindu-se o listă a revizorilor. În cadrul celui de al 17-lea Congres Național de Obstetrică-Ginecologie, din 20-22 Septembrie 2018, s-a luat decizia ca noua conducere să aibă ca prioritate revizia imediată a ghidurilor clinice.

Astfel, noua conducere a SOGR a definitivat și aprobat coordonatorii Grupului Tehnic de Revizie (GTR) pentru fiecare subiect. Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența GTR, incluzând un scriitor și o echipă de redactare, precum și un număr de experți externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor, SOGR a contractat un integrator.

Ghidul revizuit, odată finalizat de coordonator, a fost trimis pentru revizia externă la 2 experți selectați. De asemenea, forma revizuită a fost postată pentru transparență, propuneri și comentarii pe site-ul SOGR: <https://sogr.ro/ghiduri-clinice>. Coordonatorul și GTR a luat în considerare și a încorporat după caz comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și de pe site și au redactat versiunea finală a ghidului.

Această versiune a fost prezentată și supusă discuției în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la București, 29-30 martie 2019, organizată și finanțată de SOGR. Revizia ghidului a fost dezbătută și a fost agreată prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a reviziei ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Ministerului Sănătății, Comisia de Obstetrică și Ginecologie a Colegiul Medicilor din România și Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, inițiatorul.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinulși de Colegiul Medicilor prin documentulși de Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România în data de

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2022 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare (aprecierea riscului) și diagnostic
- Conduită (prevenție și tratament)
- Urmărire și monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ȘI DIAGNOSTIC

5.1 Evaluare și grupe de risc

Recomandare	Se recomandă medicului să efectueze o evaluare a riscului tromboembolic individual, tuturor pacienților aflate la prima consultație prenatală. ^(1,2,3,9,10,11)	C
Argumentare	Păreră unanimă este că riscul apariției tromboembolismului venos (TEV) este crescut în sarcină. Deși apariția TEV nu pare a fi preponderentă într-un anumit trimestru, un studiu recent susține creșterea exponențială a riscului de-a lungul sarcinii ⁽¹⁹⁾ . Există o anumită predispoziție pentru apariția trombozei venoase profunde la nivelul membrului inferior stâng (aproximativ 70-90%) și pentru tromboza pelvină de venă iliacă sau femurală. Riscul crescut de apariție a tromboembolismului venos persistă 12 săptămâni postpartum (în special după operația cezariană), ⁽¹¹⁾ dar este maxim în primele 6 săptămâni postpartum; incidența trombozei venoase profunde este de 3 ori mai mare decât a tromboembolismului pulmonar. ⁽¹²⁾	IV
Standard	Medicul trebuie să efectueze evaluarea clinică a riscului tromboembolic la toate gravidele și lăuzele internate în spital. ⁽¹⁰⁾	C
Argumentare	Riscul unei paciente spitalizate de a face un episod tromboembolic este mult mai mare decât al unei paciente nespitalizate, de aceea tromboprofilaxia este o preocupare majoră în mediul spitalicesc. ⁽⁹⁾	IV
Standard	Medicul trebuie să evalueze factorii determinanți ai riscului tromboembolic la gravide și lăuze ^(5,7,9,10,20,21,23)	B
	<p>- factori de risc antepartum:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istoric personal de boală tromboembolică - trombofilii ereditare cu risc major (factorul V Leiden, mutația genei protrombinei G20210A, deficitul de antitrombină III, proteină C și proteină S) - sindrom antifosfolipidic (SAFL) - comorbidități medicale (ex: patologie oncologică/hematologică cu hipervâscozitate, insuficiența cardiacă, protezare valvulară, diabet zaharat tip I cu nefropatie, sindrom nefrotic, lupus eritematos sistemic activ, boala inflamatorie intestinală, poliartrită reumatoidă, administrare curentă de medicație intravenoasă, boli mieloproliferative) - obezitate (IMC ≥ 30 kg/m²) anterior sau la debutul sarcinii - vârstă ≥ 35 de ani - paritate ≥ 3 - tabagism - varicozități venoase voluminoase (simptomatice/extinse deasupra genunchiului/asociate cu flebită, edem sau modificări cutanate) - paraplegie <p>- factori de risc obstetricali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sarcină multiplă - preeclampsie/eclampsie - operație cezariană de urgență/electivă - naștere instrumentală/manevre obstetricale/travaliu prelungit (> 24 ore) - moarte fetală antepartum - naștere prematură - hemoragie postpartum (> 1l/necesitantă de transfuzii) <p>- factori de risc tranzitori/suplimentari:</p> <ul style="list-style-type: none"> - intervenții chirurgicale în sarcină sau postpartum - fracturi osoase operate sau imobilizate cu gips prelungit - hiperemeză, deshidratare - sindrom de hiperstimulare ovariană în cadrul reproducerii umane asistate 	

	<ul style="list-style-type: none"> - internare/imobilizare prelungită ≥ 3 zile - infecții severe sistemice - călătorii/ zboruri pe distanțe lungi (> 4 ore) 	
Argumentare	<p>Recurența TEV în sarcină la pacienți cu istoric personal de boală tromboembolică este de aproximativ 2-3%, față de incidența tromboembolismului la gravide și lăuzie de 0,1% (incidența în postpartum după operație cezariană este aproximativ 0,9%).⁽¹⁰⁾ Tromboembolismul venos și arterial au un risc de 5% până la 12% în sarcinile complicate cu SAFL; nu există studii adecvate de cohortă sau caz-control care să valideze aceste estimări de TEV la femeile însărcinate.⁽¹⁶⁾ Majoritatea cazurilor de tromboză sunt venoase (65-70%). Trombozele arteriale pot apărea în zone atipice, cum ar fi retina, artera subclavie sau artera cerebrală medie (cel mai des implicat vas atunci când acești pacienți suferă de accident vascular cerebral). SAFL se poate exacerba postpartum, determinând complicații pulmonare, renale, TEV, și rareori coagulare intravasculară diseminată urmată de deces. Factorii de risc sunt descriși pe baza studiilor de cohortă.^(13,14,15)</p> <p>Aproximativ 50% dintre cazurile de TEV în sarcină sunt asociate cu trombofilii ereditare sau dobândite.⁽²⁰⁾</p> <p>Riscul este important potențat de antecedentele personale de accident trombotic sau de istoricul familial interesând o rudă de gradul I.</p>	III
>Standard	<p>Medicul trebuie să considere următoarele situații ca fiind cu risc tromboembolic înalt în sarcină și lăuzie ⁽²¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> - istoric personal de boală tromboembolică - tromboze venoase multiple - trombofilie cu risc major - proteze valvulare cardiace 	C
Argumentare	<p>Prezența factorilor de risc enumerați, unici sau în combinație, plasează cazul în categoria sarcinii cu risc crescut de tromboembolism, fapt ce implică conduită profilactică specifică.⁽²¹⁾</p>	IV
>Standard	<p>Medicul trebuie să considere că o gravidă sau lăuză cu vârsta sub 35 de ani și fără factori de risc asociați, prezintă un risc tromboembolic mic.⁽⁹⁾</p>	C
Recomandare	<p>Se recomandă colaborarea medicului obstetrician cu medicul hematolog pentru a fi evaluată existența trombofiliilor în următoarele situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gravide cu istoric personal (sau familial important) de boală tromboembolică cu etiologie non-recurentă - gravide cu istoric personal de boală tromboembolică cu etiologie recurentă - boală tromboembolică în sarcina actuală 	C
Standard	<p>Trombofiliile ereditare sunt afecțiuni genetice care cresc riscul de tromboembolism. TEV este asociat cu FVL, MGP, deficitul de ATIII, PC și PS.⁽²¹⁾</p>	B
Argumentare	<p>Nu este recomandat screening-ul universal pentru trombofilii ereditare. Medicul trebuie să indice evaluarea trombofiliilor, preconcepțional, la toate pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică și fără trombofilie cunoscută.^(9,10)</p>	III
Standard	<p>Screening-ul prin testarea FVL, MGP, ATIII, PS și PC se aplică oricărei femei însărcinate cu antecedente personale de TEV.</p>	C
Recomandare	<p>Screening-ul pentru FVL, MGP și ATIII se aplică oricărei femei cu TEV în timpul sarcinii actuale. Determinarea PC și PS este mai puțin fiabilă în timpul sarcinii. Proteina S scade în mod normal cu aproximativ 40% în timpul sarcinii. Un antigen PS liber $<55\%$ la femeile care nu sunt însărcinate trebuie detectat de cel puțin de două ori pentru a evidenția deficitul de PS și se corelează cel mai bine cu prezența mutațiilor PS. În cazul în care se efectuează screening-ul în timpul sarcinii, valorile-limită în al doilea și al treilea trimestru de $<30\%$ și, respectiv, $<24\%$ pot fi valide pentru diagnosticul deficitului^(11,12,17,20,21).</p>	C
Argumentare	<p>Screening-ul femeilor însărcinate sănătoase, fără antecedente personale de TEV, dar având rude de gradul întâi cu trombofilie genetică sau TEV, nu este recomandat datorită absenței beneficiilor dovedite PS scade în mod normal cu aproximativ 40% în timpul sarcinii. Un antigen PS liber $<55\%$ la femeile care nu sunt însărcinate trebuie detectat de cel puțin de două ori pentru a evidenția deficitul de PS și se corelează cel mai bine cu mutațiile PS. În cazul în care se efectuează screening-ul în timpul sarcinii, valorile-limită în al doilea și al treilea trimestru de $<30\%$ și, respectiv,</p>	IV

	<24% pot fi valide. Screeningul pentru mutațiile MTHFR nu este recomandat ⁽²¹⁾ în condițiile prezenței unui status normal al homocisteinei.	
Standard	<p>În urma screening-ului medicul trebuie să încadreze gravida sau lăuza cu trombofilie ereditară în una din următoarele categorii, în funcție de gradul de risc tromboembolic (RR) și de pragul de activitate anormală⁽²¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombofilie ereditară cu risc crescut: <ul style="list-style-type: none"> - Mutație homozigotă a FVL (RR:25) - Mutația homozigotă G20210A a genei protrombinei (RR:25) - Mutația heterozigotă compusă FVL/G20210A protrombina (RR:84) - Activitatea ATIII <60% (RR:50-100) - Trombofilie ereditară cu risc scăzut: <ul style="list-style-type: none"> - Mutație heterozigotă a FVL (RR:5-7) - Mutația heterozigotă G20210A a genei protrombinei (RR:3-9) - Activitatea PC <50% (RR:10-13) - Antigenul liber al PS <55% (RR:2-10) - PAI* - MTHFR* <p>*Conform ultimelor studii acești factori nu ar modifica riscul de TEV în sarcina și nu este indicat screeningul pentru aceste forme de trombofilie.</p>	C
Standard	Trombofiliile reprezintă unul din factorii importanți care pot crește riscul tromboembolic. Creșterea riscului este dependentă de tipul trombofiliei. ^(6,7)	C
Argumentare	Marea majoritate a pacienților cu trombofilie și fără antecedente de sarcină complicată cu preeclampsie, restricție de creștere intrauterină, moarte fetală in utero și decolare prematură de placenta normal inserată au sarcini normale necomplicate, nu necesită efectuarea testelor de trombofilie și pot fi asigurate că au o sarcină normală.	IV
Standard	Diagnosticul de SAFL necesită prezența a minim unui criteriu clinic și unui criteriu de laborator: ^(17,18)	C
	<p>Criterii clinice în diagnosticul SAFL:</p> <p>1. <i>Tromboza vasculară</i></p> <p>Unul sau mai multe episoade clinice de tromboză arterială, venoasă sau de vase mici, în orice țesut sau organ. Tromboza trebuie confirmată pe baza unor criterii obiective (imagistică/studii Doppler/ histopatologie) și/sau</p> <p>2. <i>Morbiditate în sarcină</i></p> <p>(a) Unul sau mai multe decese inexplicabile ale unui făt normal din punct de vedere morfologic în cea de-a 10-a săptămână de sarcină sau după aceasta varsta, cu morfologie fetală normală documentată prin ecografie sau prin examinarea directă a fătului clinică și/sau anatomopatologică și/sau</p> <p>(b) 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 sau a caracteristicilor ce denotă insuficiență placentară (flux Doppler ombilical și/sau uterin anormal, testare fetală anormală, RCIU <10%, oligohidraminos) și/sau</p> <p>(c) Trei sau mai multe avorturi spontane consecutive inexplicabile înainte de cea de-a 10-a săptămână de sarcină cu anomalii anatomice sau hormonale materne și fără cauze cromozomiale paterne și materne.</p> <p>Criterii de laborator în diagnosticul SAFL:</p> <p>1. Anticoagulant lupic prezent în plasmă la două sau mai multe determinări la distanță de cel puțin 12 săptămâni. În mod ideal, analiza se face înainte ca pacienta să ia tratament anticoagulant și/sau</p> <p>2. Anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM în ser sau plasmă (prezenți >40 GPL sau MPL sau > centila 99) la două sau mai multe determinări la distanța de minim 12 săptămâni între ele</p>	

	și/sau 3. Anticorpi anti-B2 glicoproteină-I IgG și/sau IgM în ser sau plasmă (în titru > centila 99 pentru o populație normală așa cum este definită de laboratorul care efectuează analiza), prezentă în două sau mai multe ocazii la distanța de minim 12 săptămâni între ele. Screeningul criteriilor de laborator se aplică pacienților care prezintă unul sau mai multe criterii clinice.	
Recomandare	Se recomandă ca gestionarea sarcinilor cu SAFL să fie multidisciplinară, efectuată de către specialiști obstetrică-ginecologie, reumatologie/medicină internă, hematologie.	B
Argumentare	SAFL este asociat TEV, preeclampsiei cu debut precoce, pierderii sarcinii incipiente, RCIU, morții fetale intrauterine, nașterii premature, decolării premature de placenta normal inserată și altor complicații.	III
5.2 Diagnosticul bolii tromboembolice		
Recomandare	Se recomandă medicului să indice investigarea de urgență, a gravidei și lăuzei, ce prezintă semne și simptome sugestive de boală tromboembolică. ⁽¹⁾	B
Standard	Diagnosticul de TVP poate confirma indirect diagnosticul de TEP. ⁽¹⁾	B
Opțiune	În caz de suspiciune clinică de TEP, medicul poate indica examenul ecografic Duplex Doppler al membrelor inferioare ⁽¹⁾ , sau scoruri de predictibilitate cum ar fi Wells, regula de predicție clinică LEfT, D-dimeri.	C
Argumentare	Un rezultat pozitiv al Ecografiei-Duplex certifică diagnosticul de tromboză venoasă profundă iar anticoagularea trebuie începută imediat. O ecografie-Duplex negativă, nu exclude TVP la femeile însărcinate, iar conduita ulterioară depinde de gradul suspiciunii clinice. Continuarea testelor și administrarea empirică a anticoagulării se impune în context de suspiciune clinică ridicată.	IV
Opțiune	Dacă examenul ecografic Duplex Doppler nu confirmă diagnosticul de TEP, dar există simptomatologie și semne clinice medicul poate indica efectuarea următoarelor investigații: - scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie V/Q (componenta de ventilație poate fi omisă în sarcină) - angiografia pulmonară CT (CTPA) ⁽¹⁾ - RMN sau venografie cu substanță de contrast în funcție de caz ⁽⁷⁾	C
Argumentare	Utilizarea acestor investigații depinde de dotările clinicii. British Thoracic Society ⁽²⁰⁾ recomandă CTPA ca primă investigație în cazul tromboembolismului pulmonar nonmasiv. Avantajele acestei tehnici ar fi: specificitate și sensibilitate mai mare și iradiere mai redusă a fătului. Mulți autori recomandă în continuare scintigrafia pulmonară de V/Q ca investigație de prima linie în sarcină datorită riscului scăzut de iradiere a sânelui.	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să informeze (verbal și scris) pacientele cu suspiciune de TEP că scintigrafia pulmonară V/Q are un risc crescut de cancer neonatal comparativ cu CTPA, în schimb prezintă un risc scăzut de cancer matern de sân. ⁽¹⁾	B
Argumentare	În sarcină, nivelul D-dimerilor este crescut datorită modificărilor fiziologice ale sistemului de coagulare, crescând la termen și în lăuzie chiar la gravidele sănătoase. Mai mult nivelul D- dimerilor crește dacă există o preeclampsie concomitentă. Un nivel scăzut de D-dimeri sugerează faptul că nu există tromboembolism venos. ⁽¹⁾ În acest context, utilizând o valoare limită de >500ng/ml, D-dimerii au o valoare limitată ca instrument de probabilitate pentru diagnosticul TVP; totuși, un test al D-dimerilor negativ <500 ng/ml are o valoare predictivă negativă semnificativă.	IV
Recomandare	Se recomandă medicului să indice următoarele investigații paraclinice înainte de a începe terapia antitrombotică: - HLG - Teste de coagulare: INR, aPTT - Uree - Electroliți ⁽¹⁾ - ALT, AST	C

	<ul style="list-style-type: none"> - Anticorpi anticardiolipinici (ACL) IgG și IgM, Anticoagulant lupic (AL), Anticorpi anti β2 glicoproteina I (GPB2-I) IgG și IgM - FVL, MGP și ATIII - rezistența la proteina C activată (factor V Lieden) - mutația 20210A a genei protrombinei - deficit de ATIII - deficit de PC - deficit de PS 	
Standard	Medicul trebuie să indice diagnosticarea trombofiliilor ereditare numai în laboratoarele înalt specializate.	E
Opțiune	Pentru mutațiile genei protrombinei și prezența FVL, medicul poate să recomande efectuarea examenului genetic molecular.	E
Recomandare	Pentru deficitul de PS și rezistența la proteina C activată, se recomandă medicului să indice o evaluare în afara sarcinii. ^(2,3,4,5,6)	
Argumentare	Rezistența la proteina C activată este fals detectată drept crescută în sarcină de către testele de screening. Nivelurile de PS liberă și totală sunt reduse cu 40-60%, în majoritatea sarcinilor normale.	IV

6 CONDUITĂ

6.1 Tromboprofilaxia

Standard	Medicul trebuie să indice mobilizarea activă și precoce în timpul sarcinii, travaliului și evitarea deshidratării. ^(7,16)	C
Recomandare	Se recomandă ca medicul să reevalueze pacienta din punct de vedere al riscului tromboembolic, în cazul spitalizării pentru patologii procoagulante.	C

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

Opțiune	La pacientele cu un episod tromboembolic anterior în asociere cu un factor de risc temporar, care nu mai persistă, alții decât sarcina sau administrarea de estrogeni, fără factori de risc adiționali medicul poate opta pentru indicarea ciorapului elastic care face compresie gradată pe parcursul sarcinii și în lăuzie, dar trebuie să administreze terapie anticoagulantă postpartum. ^(1,2,3,4,5,39,40)	C
Standard	La pacientele cu un episod tromboembolic anterior în asociere cu un factor de risc temporar, care a fost sarcina sau administrarea de estrogeni, medicul va administra doze profilactice de HGMM sau HNF pe parcursul sarcinii începând cât mai devreme și terapie anticoagulantă postpartum (vezi anexa 3). ^(3,4,5,39,40,41)	B
Standard	La pacientele cu un episod tromboembolic anterior fără factori de risc adiționali (idiopatică), care nu s-au aflat sub terapie anticoagulantă pe termen lung, medicul va administra doze profilactice de HGMM sau HNF pe parcursul sarcinii și terapie anticoagulantă postpartum (vezi anexa 3). ^(1,2,3,4,5,6,39,40)	C
Standard	La pacientele cu două sau mai multe episoade tromboembolice anterioare, cu sau fără trombofilie, care nu s-au aflat sub terapie anticoagulantă pe termen lung, medicul va administra doze profilactice sau terapeutice de HGMM sau HNF pe parcursul sarcinii începând cât mai devreme și terapie anticoagulantă postpartum sau doze terapeutice de HGMM /HNF 6 săptămâni postpartum (vezi anexa 3). ^(1,39,40)	C
Standard	La pacientele cu două sau mai multe episoade tromboembolice anterioare, cu sau fără trombofilie, care s-au aflat sub terapie anticoagulantă pe termen lung, medicul va administra doze terapeutice de HGMM sau HNF pe parcursul sarcinii începând cât mai devreme și va relua terapia anticoagulantă pe termen lung (vezi anexa 3). ^(1,39,40)	C
Opțiune	Dacă episodul tromboembolic anterior este în legătură cu sarcina, sau cu utilizarea COC, sau cu factori de risc adiționali (obezitate) medicul poate opta pentru indicarea administrării de heparine cu greutate moleculară mică, în doza profilactică, începând cât mai devreme în sarcină. ^(3,4,5)	C

6.1.2 Paciente cu istoric personal de boală tromboembolică cu trombofilie ereditară cunoscută

Standard	La pacientele cu trombofilie cu risc scăzut cu un singur episod anterior de TVP fără terapie anticoagulantă pe termen lung medicul va administra doze profilactice sau intermediare de HGMM/HNF sau supraveghere fără terapie anticoagulantă antepartum și terapie anticoagulantă postpartum sau doze profilactice sau intermediare de HGMM/HNF. ^(39,40)	C
Standard	La pacientele cu trombofilie cu risc crescut cu un singur episod anterior de TVP sau cu o rudă de gradul I afectată, care nu primesc tratament anticoagulant pe termen lung- medicul va administra doza profilactică, doza intermediară sau doza ajustată de HGMM/HNF antepartum și terapie anticoagulantă postpartum sau doze intermediare sau doze ajustate de HGMM/HNF timp de 6 săptămâni (nivelul tratamentului anticoagulant ar trebui să fie cel puțin echivalent nivelului de tratament anticoagulant antepartum). ^(39,40)	C
Standard	La pacientele cu trombofilie cu risc crescut cu un singur episod anterior de TVP sau cu o rudă de gradul I afectată, care nu primesc tratament anticoagulant pe termen lung- medicul va administra doza profilactică, doza intermediară sau doza ajustată de HGMM/HNF antepartum și terapie anticoagulantă postpartum sau doze intermediare sau doze ajustate de HGMM/HNF timp de 6 săptămâni (nivelul tratamentului anticoagulant ar trebui să fie cel puțin echivalent nivelului de tratament anticoagulant antepartum). ^(39,40)	C
Recomandare	Se recomandă medicului să indice la pacientele cu istoric personal de boala tromboembolică cu trombofilie cunoscută HGMM cel puțin în doze profilactice (vezi Anexa 3), pe toată durata sarcinii și cel puțin 6 săptămâni postpartum. ^(2,3,7,17)	B
Recomandare	La pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică, cu trombofilie cunoscută, tratate pe termen lung cu anticoagulante orale (paciente cu risc foarte mare, cu episoade repetate de tromboembolism), se recomandă medicului să indice trecerea la tratamentul cu HGMM în dozele terapeutice (vezi Anexa 3), imediat ce este confirmată sarcina și să revină postpartum la terapia anticoagulantă pe termen lung. ^(2,7,13,17,39,40)	B
Opțiune	Medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu heparine cu greutate moleculară mică (vezi Anexa 3), în dozele profilactice de la începutul sarcinii, la pacientele cu: - deficit de PC - FVL - mutația 20210A a genei protrombinei - deficit de PS (risc moderat). ^(2,11)	C
Opțiune	La pacientele cu sindrom antifosfolipidic simptomatic în afara sarcinii, medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu HGMM în dozele terapeutice (vezi Anexa 3), imediat ce este confirmată sarcina. ^(6,9,12)	C
Argumentare	Acestea sunt paciente cu risc foarte mare, de obicei în tratament pe termen lung cu anticoagulante orale. ^(6,9,12)	IV

6.1.3 Paciente cu trombofilie ereditară fără episod tromboembolic în antecedente

Standard	La pacientele cu trombofilie cu risc scăzut fără antecedente de accident trombotic medicul va recomanda supraveghere antepartum fără terapie anticoagulantă, supraveghere postpartum fără terapie anticoagulantă sau terapie anticoagulantă postpartum în prezența altor factori de risc (rude grad I cu istoric de TEV înainte de 50 de ani sau în prezența altor factori de risc trombotic crescut, de tipul obezității sau imobilizării prelungite). ^(39,40)	C
Standard	La pacientele cu trombofilie cu risc scăzut cu antecedente familiale (rude de grad I) de TVP, medicul va recomanda supraveghere antepartum fără terapie anticoagulantă și terapie anticoagulantă postpartum sau doze intermediare de HGMM/HNF. ^(39,40)	C
Standard	La pacientele cu trombofilie cu risc crescut fără episod anterior de TEV medicul va recomanda antenatal supraveghere fără terapie anticoagulantă sau terapie	C

	profilactică HGMM sau HNF și terapie anticoagulantă postpartum. ^(39,40)	
Opțiune	<p>La pacientele cu trombofilii congenitale fără episod tromboembolic în antecedente, medicul poate opta pentru:</p> <ul style="list-style-type: none"> - supraveghere antepartum fără terapie anticoagulantă - tromboprofilaxia antenatală prin: <ul style="list-style-type: none"> - ciorap elastic care face compresie gradată - heparină cu greutate moleculară mică (vezi Anexa 3)^(2,7,101) 	C
	6.1.4 Paciente cu sindrom antifosfolipidic	
Standard	La pacientele cu SAFL caracterizat prin criteriile de laborator și pierdere fetală (≥3 avorturi recurente consecutive în primul trimestru sau ≥1 pierdere fetală inexplicabilă la >10 săptămâni), fără antecedente de tromboză arterială sau venoasă, din momentul în care este diagnosticată sarcina intrauterină în evoluție medicul trebuie să indice administrarea de acid acetilsalicilic în minidoze ^(2,12) și HNF sau HGMM, în doze profilactice, corespunzătoare vârstei gestaționale (vezi Anexa 3).	C
Recomandare	La pacientele cu SAFL bazat pe pierdere fetală la ≥10 săptămâni și fără evenimente trombotice, se recomandă anticoagularea postpartum timp de șase săptămâni. ⁽¹⁹⁾	C
Standard	La pacientele cu SAFL și antecedente de tromboză venoasă sau arterială medicul trebuie să administreze aspirină în minidoze concomitent fie cu HNF, fie cu HGMM în doze profilactice, corespunzătoare vârstei gestaționale (vezi Anexa 3).	A
Recomandare	Femeile cu SAFL bazat pe evenimente trombotice anterioare ar trebui să rămână pe terapie anticoagulantă pe durata întregii vieți, dar obligatoriu postpartum timp de 6 săptămâni. ^(2,12) Postpartum ele pot fi trecute pe terapie cu antagoniști de vitamina K. Terapia cu antagoniști de vitamina K este sigură în lactație; se dorește un INR de 3,0.	C
Standard	<p>Pacientelor cu SAFL caracterizat prin criteriile de laborator și morbiditate obstetricală constând în naștere înainte de termen <34 săptămâni datorită insuficienței placentare (RCIU sau preeclampsie severă) a unui făt normal din punct de vedere morfologic, în absența antecedentelor de tromboză arterială sau venoasă, medicul trebuie să le ofere supraveghere clinică și aspirină în minidoze sau aspirină în minidoze și HNF sau HGMM în cazuri de insuficiență placentară recurentă sau în prezența dovezilor de inflamație deciduală extinsă, vasculopatie și/sau patologie placentară trombotică. Postpartum se recomandă monitorizare clinică sau asocierea aspirinei în minidoze cu HNF sau HGMM. Această atitudine antepartum și postpartum nu este susținută de dovezi de nivel 1, dar ea poate fi luată în considerare în cazuri seletate la recomandarea medicului atestat în medicină materno-fetală.</p> <p>Pentru pacientele cu SAFL și moarte fetală intrauterină în antecedente nu pot fi formulate recomandări până la acest moment.</p>	B
Recomandare	<p>La paciente cu criteriile de laborator pentru SAFL dar fără criteriile clinice se recomandă supraveghere clinică pe durata sarcinii și postpartum. După naștere, anticoagularea poate fi recomandată în caz de existență a antecedentelor familiale trombotice.</p> <p>Contraceptivele ce conțin estrogeni sunt contraindicate deoarece sporesc riscul de TEV.</p>	C
Recomandare	Este imperativ ca femeile cu SAFL să fie monitorizate îndeaproape de un specialist în medicină internă sau hematologie după finalizarea sarcinii. Femeile cu SAFL pe baza istoricului obstetrical, fără istoric de tromboză au un risc postpartum crescut de tromboză venoasă profundă (raport de risc ajustat [RRa] 1.85, 95% CI 1.50-2.28, rata anuală de 1,46%) și de AVC (RRa 2.10, 95% CI 1.08-4.08, rata anuală de 0,17%). ⁽²⁰⁾ Mai mult, aproximativ 10% din pacientele cu APS vor dezvolta ulterior lupus eritematos sistemic. ⁽¹⁹⁾	A
Argumentare	<p>În comparație cu placebo sau cu îngrijirile uzuale, monoterapia cu aspirină administrată în doză redusă nu modifică prognosticul gravidelor cu SAFL.⁽²¹⁾ Riscul relativ mediu de pierdere recurentă a sarcinii este de 1,05, 95% CI 0,66, 1,68.⁽²⁴⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asocierea dintre HNF și aspirină de doză redusă la pacientele cu SAFL și avorturi recurente în primul trimestru este asociată cu reducerea semnificativă a pierderii sarcinii incipiente (OR 0,26, 95% CI 0,14-0,48),⁽²⁴⁻²⁷⁾ în comparație cu 	Ib

monoterapia cu aspirină în doză redusă. HGMM nu a prezentat avantaje în asociere cu aspirina (OR 0,70, 95% CI 0,34-1,45).^(28,29) Acest lucru poate fi atribuit eficienței reduse a HGMM sau multor altor parametri, cum ar fi numărul mic de studii despre HGMM, eșantioane reduse de studiu, pragul redus pentru pozitivitate al anticorpilor antifosfolipidici, coexistența altor tulburări trombofilice în cadrul aceluiași studiu, etc.^(28,29) Aceste cinci studii au fost revizuite și publicate sub forma unei revizuirii sistematice.⁽³⁰⁾ Două trialuri controlate randomizate au comparat direct HGMM cu HNF și, în ciuda numărului mic de pacienți recrutați, eficiența HGMM a fost comparabilă cu cea a HNF.^(31,32) Un alt trial incluzând femei cu SAFL și care au suferit avorturi recurente au primit HGMM plus aspirină în doză redusă sau HNF plus aspirină în doză redusă; ratele de supraviețuire a sarcinii au fost similare (80% vs. 66,7%, $p = 0,243$).⁽³³⁾ O meta-analiză a cinci studii a demonstrat **rate globale mai bune de nașteri vii în rândul femeilor tratate cu HNF și aspirină în doză redusă** (74,3%) în comparație cu aspirină în doză redusă administrată singură (55,8%; RR 1,30, 95% CI 1,04-1,63, NNT 5,6).⁽³⁴⁾

- În comparație cu administrarea de aspirină în doză redusă și cu placebo, asocierea Prednisonului cu aspirina în minidoze nu a determinat diferențe semnificative ale ratei de avort (RR 0,85, 95% CI 0,53, 1,36), dar au existat rate semnificativ mai mari ale nașterilor înainte de termen.^(35,36)

- Femeilor cărora li se administrează deja heparină și aspirină, adăugarea de IVIG nu afectează rata de pierdere a sarcinii, dar este asociată cu rata semnificativ mai mare a nașterii înainte de termen.⁽³⁷⁾

- Un raport incluzând 18 femei care au primit Prednison (10 mg/zi) și plasmafereză (3x/săptămână) a demonstrat o rată de nașteri vii de 100%, însă majoritatea au prezentat cel puțin o complicație majoră, cum ar fi naștere prematură (22%), oligohidramnios (16%), RCIU (11%) și/sau preeclampsie (5%).⁽³⁸⁾ Este nevoie de alte studii înainte ca această strategie să fie recomandată ca tratament de rutină.

6.1.5 Paciente cu proteze valvulare

Opțiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu HGMM în doză terapeutică, de 2 ori pe zi. ⁽⁶⁾ (vezi Anexa 3)	C
Argumentare	HGMM pot fi recomandate deoarece mențin un nivel stabil anticoagulant, dar siguranța și eficacitatea nu au fost demonstrate. ⁽⁶⁾	IV
Opțiune	La pacientele cu proteze valvulare, medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu HNF în doză terapeutică. ⁽⁶⁾ (vezi Anexa 3)	C
Argumentare	Dacă se folosește HNF i.v. continuu riscul fetal este mai mic, deoarece nu trece bariera placentară. Există riscuri relativ mari, chiar la folosirea dozelor ajustate s.c., de trombozare a protezelor valvulare mecanice, de infecție, de trombocitopenie heparin-indusă și de osteoporoză. ⁽⁶⁾	IV
Opțiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu: - HNF/HGMM (vezi Anexa 3) între săptămânile 6-12 apoi din săptămâna 13 - tratament cu anticoagulante orale (vezi Anexa 3) până în săptămâna 36 de amenoree, (sau cu 2-3 săptămâni înaintea nașterii planificate) și continuând cu NNF/HGMM. ⁽⁶⁾	C
>Opțiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta în trimestrul II și III pentru asociere cu acid acetilsalicilic - minidoze. ⁽⁶⁾	C

6.1.6 În pospartum

Recomandare	Postpartum, toate lăuzele necesită o supraveghere clinică vigilentă pentru identificarea semnelor de TVP; administrarea anticoagulării profilactice este rezervată pacientelor cu risc crescut și trebuie individualizată în funcție de risc și beneficiu. ⁽³⁹⁾	B
Opțiune	Postpartum, profilaxia farmacologică poate fi luată în considerare la pacientele cu antecedente de accident trombotic, unic sau multiplu, indiferent de factorul declanșator (tranzitoriu sau permanent, trombofilie ereditară) și la pacientele cu trombofilie ereditară fără factor declanșator. ⁽³⁹⁾	B
Standard	Terapia cu HGMM și HNF ar trebui reîncepută imediat ce devine sigură – de obicei la 6-24 ore postpartum – în funcție de cantitatea de sânge pierdută și de	B

	situația locală. ⁽³⁹⁾	
Standard	Reluarea dozei complete de HGMM sau HNF după îndepărtarea cateterului epidural ar trebui amânată 24 ore, dacă plasarea cateterului a fost traumatică sau sângeroasă. ⁽³⁹⁾	B
Opțiune	Doar dacă nu există suspiciuni legate de sângerare, antagoniști de vitamina K postpartum pot fi administrați simultan inițierii tratamentului cu HGMM sau HNF.	B
Recomandare	HNF sau HGMM este continuată după o suprapunere a acestora de cel puțin 5 zile, respectiv până la atingerea unui INR ≥ 2 și menținerea acestuia cel puțin 24 de ore.	B
Recomandare	Postpartum, la pacientele cu factori de risc majori pentru tromboembolism (episod tromboembolic în antecedente sau trombofilii), se recomandă medicului să indice HGMM în doză terapeutică (vezi Anexa 3) la 3-4 ore postpartum, apoi se continuă cu doze profilactice 6 săptămâni postpartum. ^(1,2) (vezi Anexa 3)	B
Opțiune	Postpartum, la lăuzele cu factori de risc, alții decât cei majori menționați, sau care nu se mobilizează, medicul poate indica administrarea de HGMM în doza profilactică (vezi Anexa 3), cu începere la 3-4 ore postpartum, continuată 2-5 zile. ^(1,2)	B
>Opțiune	La lăuzele după operații cezariene, medicul poate indica administrarea de HGMM, în doza profilactică (vezi Anexa 3), cu începere la 3 ore după operație. ^(1,2,8)	C
>Opțiune	La lăuzele care primesc analgezie pe cateter peridural medicul poate indica administrarea de HGMM în doză profilactică (vezi Anexa 3), cu începere la 4 ore după îndepărtarea cateterului peridural. ^(1,2,8)	C
Standard	Alăptarea trebuie încurajată de medicul neonatolog, sub tratament cu heparină. ⁽²⁾	C
6.2 Conduita în cazul tromboembolismului venos		
Standard	Medicul trebuie să inițieze tratamentul anticoagulant, al TEV, în timpul sarcinii din momentul diagnosticării și să îl continue cel puțin 6 săptămâni postpartum. ^(6,8)	C
Recomandare	Este recomandat un tratament de minim trei luni, dar nu există niciun studiu care să fi evaluat durata optimă a terapiei anticoagulante pentru tratamentul TEV asociat sarcinii.	D
Recomandare	Se recomandă medicului ca tratamentul bolii tromboembolice la gravide și lăuze să fie efectuat în secțiile de obstetrică-ginecologie, cu excepția cazurilor în care consultul interdisciplinar (cardiolog, ATI) decide transferul.	C
Standard	Dacă examenul ecografic Duplex Doppler confirmă diagnosticul de TVP, medicul trebuie să inițieze tratamentul anticoagulant. ⁽⁸⁾	C
>Opțiune	Dacă nu se confirmă diagnosticul ecografic dar persistă suspiciunea clinică, medicul poate iniția anticoagularea și poate indica repetarea examenului ecografic la interval de o săptămână. ⁽⁸⁾	C
>>Opțiune	Dacă nici la acest interval nu se confirmă diagnosticul medicul poate întrerupe tratamentul anticoagulant. ⁽⁸⁾	C
Opțiune	La gravide și lăuze, medicii pot opta pentru indicarea administrării de: - HGMM în doză terapeutică ajustată (vezi Anexa 3) pe toată durata restantă a sarcinii și cel puțin 6 săptămâni postpartum. HGMM este tratamentul de elecție, exceptând pacientele cu trombocitopenie indusă de heparină sau cu această patologie în antecedente sau insuficiență renală severă sau - HNF administrată fie iv inițial urmată de administrare sc în doză ajustată, la fiecare 12 h sau administrare sc la 12 h fără administrare iv inițială. Dozele de HNF trebuie ajustate pentru a ajunge la un aPTT mediu (4-6 h post administrare) aflat în intervalul terapeutic	C
Recomandare	După terapia inițială, HGMM sau HNF terapeutic subcutanat trebuie continuat pe durata totală minimă de șase luni. Anticoagularea poate fi de asemenea folosită timp de 6 săptămâni postpartum. Anticoagularea postpartum poate fi în doze terapeutice dacă a apărut TEV devreme în timpul sarcinii, sau poate fi în	C

| doze profilactice, dacă TEV a apărut devreme în sarcină.

6.3 Conduita în travaliu la parturientele sub tratament anticoagulant

Standard	Medicul curant trebuie să întrerupă anticoagulantul înaintea debutului travaliului.	C
Recomandare	Este necesară instruirea pacientei pentru a întrerupe tratamentul anticoagulant în cazul debutului spontan al travaliului.	
Standard	În cazul travaliilor induse, medicul curant trebuie să întrerupă anticoagularea în doze terapeutice cu 24 de ore înainte de travaliu. ⁽⁸⁾	C
Standard	Medicul curant trebuie să planifice nașterea și să întrerupă anticoagularea cu 24 h înaintea inducerii travaliului sau operației cezariene în cazul administrării la 12 h, în timp ce pacientele cu doză unică zilnică vor lua doar 50% din doza uzuală în dimineața zilei anterioare nașterii.	B
Recomandare	Atunci când situația obstetricală o permite, se recomandă medicului să indice nașterea pe cale vaginală. ⁽⁶⁾	C
Argumentare	Operația cezariană este un factor de risc pentru boala tromboembolică. ⁽⁶⁾	IV
Recomandare	În cazul în care sunt indicate manevre pentru blocada neuraxială (epidurală sau spinală) se recomandă medicului să indice efectuarea acestora: - la peste 12 ore de la întreruperea dozelor profilactice de anticoagulante - la peste 24 de ore de la întreruperea dozelor terapeutice de anticoagulante. ^(2,8)	C
Recomandare	Dacă travaliul survine la o pacientă anticoagulantă complet, anestezia neuro-axială este de evitat. Se recomandă ca medicul să indice administrarea de anticoagulante, la peste 6 ore de la îndepărtarea cateterului peridural. ^(2,8)	C
Standard	Dacă pacienta se află în terapie cu HGMM, trebuie inițiată terapia HNF la 36 de săptămâni pentru a permite efectuarea anesteziei locale.	C
Recomandare	Trebuie avută în vedere nașterea la 39 săptămâni – 39 săptămâni și 6 zile pentru a controla timpul de întrerupere a anticoagulării.	C

7 ANESTEZIA

Standard	Dacă pacienta este în terapie HNF, anestezia regională poate fi administrată de obicei între șase și opt ore de la administrarea dozei sau cel puțin atunci când aPTT este în limite normale. Dacă este în terapie HGMM, anestezia regională trebuie întârziată până la 12-24 de ore după administrarea ultimei doze, deoarece există riscul de hematom spinal, dacă este efectuată anestezie locală în termen de 24 de ore. De aceea o femeie aflată în terapie HGMM poate fi scoasă din aceasta și trecută pe HNF cu câteva săptămâni înainte de prima ocazie de travaliu sau naștere (de obicei, în jurul vârstei de 36 de săptămâni, dacă nu există risc de naștere înainte de termen).	C
-----------------	--	----------

8 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard	Tratamentul anticoagulant trebuie monitorizat de către echipa medic hematolog-medic obstetrică-ginecologie, știind că: - la gravidele și lăuzele care primesc antagoniști de vitamina K, INR-ul trebuie să fie de 2.0-3.0 - la gravidele și lăuzele care primesc HNF, aPTT trebuie să fie între 2-3 ori valoarea de referință a laboratorului (pentru un aPTT de bază de 27-35 sec se consideră că tratamentul este eficace dacă aPTT este cuprins între 50-70 sec - la gravidele și lăuzele care primesc HGMM, dozele trebuie ajustate pentru a o obține la 6 ore postadministrare un nivel al antifactorului-Xa cuprins între 0,5-1,2 Ui/ml sau la 24 ore postadministrare un nivel al antifactorului-Xa cuprins între 0.6-1.0 Ui/ml.	C
-----------------	--	----------

Profilaxia în cazuri cu risc ridicat se poate regla prin menținerea nivelului anti-Xa între 0,2 și 0,4. Nivelul anti-Xa este de obicei generat după 4 ore de la injecție. Nivelurile anti-Xa nu au fost evaluate în mod corespunzător pentru a demonstra reducerea incidenței complicațiilor.

Nivelul anti-Xa se testează cel puțin o dată la 3 săptămâni după inițierea tratamentului cu heparină. Trebuie cerificat numărul inițial al trombocitelor și apoi săptămânal în primele trei săptămâni pentru a vă asigura că nu există dovezi de trombocitopenie indusă de heparină. Nu există metode de evaluare a terapiei cu antagoniști de vitamina K la femeile cu istoric trombotic extrem, incluzând tromboza recurentă sau tromboza cerebrală.

În absența datelor robuste privind ajustarea dozelor pe parcursul sarcinii, pot fi luate în considerare următoarele opțiuni:

1. Doza inițială rămâne neajustată pe parcursul sarcinii
2. Ajustarea dozelor în funcție de modificarea greutății
3. Ajustarea dozelor de HGMM în funcție de vârful nivelului anti-factorului Xa, (recoltat la 2-4 h post administrare) pentru a menține valoarea acestuia între 0.6-1.0 u/mL.

8.1 Monitorizarea maternă

8.1.1 Paciente cu risc de boală tromboembolică

Recomandare	Se recomandă medicului să indice HLG săptămânal în primele trei săptămâni de administrare a heparinei și apoi lunar având în vedere potențialul heparinei de a induce trombocitopenie.	C
--------------------	--	----------

Recomandare	Se recomandă medicului să consilieze pacientele pentru a recunoaște semnele și simptomele bolii tromboembolice. ^(1,2)	C
--------------------	--	----------

8.1.2 Paciente cu boală tromboembolică în sarcină și lăuzie

Recomandare	Se recomandă medicului să indice evaluarea hematologică a pacientei pentru a determina preexistența unei trombofilii. ^(1,2,3)	C
--------------------	--	----------

Recomandare	Se recomandă medicului să consilieze pacientele în vederea utilizării tratamentului profilactic anticoagulant în sarcinile viitoare. ^(1,2)	C
--------------------	---	----------

8.2 Monitorizarea fetală

Recomandare	Se recomandă medicului să indice monitorizarea seriata ecografică (la 4-6 săptămâni interval începând cu săptămâna 18-20 de amenoree) pentru a evalua creșterea fetală. ⁽¹⁾	C
--------------------	--	----------

>Opțiune	Medicul poate opta pentru indicarea ecografiei standard și Doppler fetale și uterine ca adjuvant al monitorizării fetale în caz de RCIU. ⁽¹⁾	C
--------------------	---	----------

Argumentare	Trombofiliile care reprezintă un factor de risc major pentru tromboembolismul venos sunt asociate cu un risc crescut de apariție a RCIU. ⁽¹⁾	IV
-------------	---	-----------

Standard	Este esențială efectuarea unei ecografii timpurii pentru a obține date corecte. Ecografia detaliată de evaluare anatomică fetală la 18-20 săptămâni și ecografiile următoare la aproximativ patru până la șase săptămâni pentru a urmări creșterea, volumul lichidului și (dacă este nevoie) evaluarea Doppler a fătului. Testul de supraveghere fetală (de ex. NST și/sau BPP) începând la 32 săptămâni.	C
-----------------	--	----------

9 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală care efectuează tratamentul bolii tromboembolice în sarcină să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	D
--------------------	--	----------

Recomandare	Se recomandă ca medicii din rețeaua de asistență primară să efectueze demersurile diagnostice pentru identificarea riscurilor de boala tromboembolică pentru dirijarea tempestivă către serviciile de OG.	E
--------------------	---	----------

Standard	Diagnosticul de boală tromboembolică trebuie să fie confirmat de cardiolog sau de medicii de terapie intensivă.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicii cardiologii sau medicii de ATI să participe la stabilirea și urmărirea tratamentului anticoagulant.	E
Recomandare	Se recomandă ca tratamentul gravidelor sau lăuzelor cu TEP să fie efectuat în secția de terapie intensivă sau în unitatea de terapie intensivă cardio-vasculară.	E

10 BIBLIOGRAFIE

Introducere

Screening. Grupe de risc

1. James AH et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1311.
2. Heit JA et al. Trends in the Incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697.
3. Stein PD et al. Venous thromboembolism in pregnancy: 21-year trends. *Am J Med* 2004; 117:121.
4. Drife J, Lewis G (eds.). *Why mothers die 1997 - 1999. Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom.* UK RCOG Press, London, 2001.
5. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism In obstetrics and gynecology. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1997; 11:403-430.
6. Friederich, PW, Sanson, B-J, Simionl, P, et al. Frequency of pregnancy related venous thromboembolism: in anticoagulant factor deficient women: Implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125:955.
7. McColl, MD, Ramsay, JE, Tait, RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78:1183.
8. Grandone, E, Margaglione, M, Colaizzo, D, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20120A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1324.
9. Nicolaidis AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25:101-61.
10. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists). *Thromboprophylaxis during pregnancy, labor and after vaginal delivery.* RCOG Guideline No. 37, January 2004.
11. Bates SM, Greer IA et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004; 126:627S.
12. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143:697.
13. 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. *Blood* 2013; 121:3953.
14. Sultan AA, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ* 2013; 347:f6099.
15. Sultan AA, West J, Grainge MJ, et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ* 2016; 355:i6253.
16. Robertson L, Wu O, Langhorne S et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J H aematol* 2006; 132:171-96.
17. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 295-306.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antifosfolipidic syndrome. AGOG Practice Buletin Nr. 132. *Obstet Gynecol*, 120, 6, 1514-21, 2012.
19. Virkus, RA, Lokkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff- Ross J, Lidegaard O. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106(2): 204–309. [[II-2] ^[1] _[SEP]
20. [Royal College of Obstetricians and Gynaecologists \(RCOG\): Green-top guideline on reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, 3rd edition, 2015.](#)
21. Berghella V. *Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines Third Edition.* 2017; 254-283.

Diagnosticul bolii tromboembolice

1. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists). Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. RCOG Guideline No. 28, July 2006.
2. Nicolaidis AN. Thrombophilia and venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2005; 24:1-26.
3. Dizon-Townson D, Sibai B et al. The relationship of factor V Leiden mutation and pregnancy outcome for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005; 106:517.
4. Gibson CS et al. Associations between fetal Inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:947.
5. Robertson L et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132:171.
6. Lockwood, CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54:754.
7. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008; 359:2025.

Conduită

1. Pregnancy: Venous Thromboembolism Treatment, Thrombosis Canada 2017.
2. Gates S et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD001689.
3. Nicolaidis AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25:101-61.
4. Hirsh J, Guyatt G et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004; 126:172S-173.
5. Schunemann H, Munger H et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Methodology for guideline development for the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:174S-178.
6. Guyatt G, Schunemann H et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:179S-187.
7. Bates SM, Greer IA et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004; 126:627S.
8. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists). Thromboprophylaxis during pregnancy, labor and after vaginal delivery. RCOG Guideline No. 37, January 2004.
9. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists). Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. RCOG Guideline No. 28, July 2006.
10. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guideline. SIGN Publication No. 62, October 2002.
11. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin 19, 2000.
12. Inherited thrombophilias in pregnancy. Practice Bulletin No.138 American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:706-17.
13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism In pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401.
14. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:19.
15. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vase Med* 2001; 1:7-26.
16. Goldhaber SZ, Grodstein F et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277:642-5.
17. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynecology. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1997; 11:403-430.
18. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic

- disease in pregnancy and the early postnatal period (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2. Art. No.: CD001689^[1]_{SEP}.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. ACOG Practice Bulletin No. 132. *Obstet Gynecol* 2012; 120(6): 1514-21. [Review].
 20. Gris JC, Bouvier S, Molinari N, Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Fabbro-Peray P, Balducchi JP, Marès P, Quéré I, Dautat M. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: The NOH-APS observational study. *Blood* 2012; 119(11): 2624–32. [Case control, $n = 1592$].
 21. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M et al. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1008–12. [RCT, $n = 50$].
 22. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 1099–100. [RCT, $n = 19$].
 23. Tulppala M, Marttunen M, Soderstrom-Anttila V et al. Low- dose aspirin prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: Effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997; 12: 1567–72. [RCT, $n = 66$].
 24. Empson M, Lassere M, Craig JC et al. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: A systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 135–44. [Meta-analysis; 10 RCTs; includes Refs. 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12; $n = 627$].
 25. Rai R, Cohen H, Dave M et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997; 314: 253–7. [RCT, $n = 90$].
 26. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584–9. [RCT, $n = 50$].
 27. Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anti-cardiolipin antibodies. *Med Sci Monit* 2006; 12: CR132–6. [RCT, $n = 72$].
 28. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A randomized controlled trial of treatment. *Lupus* 2002; 100: 408–13. [RCT, $n = 98$].
 29. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: Results from the randomized, controlled HepASA trial. *J Rheumatol* 2009; 36: 279–87. [RCT, $n = 88$].
 30. Ziakas P, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1256–62. [Review].
 31. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: Prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005; 83: 684–90. [RCT, $n = 50$].
 32. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: A randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26: 729–34. [RCT, $n = 26$].
 33. Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112(3): 211–5. BMID 21251653. [RCT, $n = 60$]^[1]_{SEP}.
 34. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies: A meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology* 2010; 49(2): 281–8. [Meta-analysis, 334 women in 5 studies – references 5, 8, 9, 11, 12]^[1]_{SEP}.
 35. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin vs. aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1411–7. [RCT, $n = 39$].
 36. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148–53. [RCT, $n = 202$].

37. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M et al. A multicenter placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122–7. [RCT, $n = 16$].
38. El-Haieg AU, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(3): 236. [Case series, $n=18$].
39. Berghella V. Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines Third Edition. 2017; 254-283.
40. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin Number 138, September 2013. *Obstet Gynecol*, 122, 706–17, 2013.
41. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Oct;50(4):492-495.

Urmărire și monitorizare

1. Bates, SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002; 100:3470.
2. Thromboembolism In pregnancy, ACOG practice bulletin # 19. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC, 2000.
3. Bates SM, et al. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):92–128.

ANEXE

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

4.1. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

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

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

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

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

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

4.2. Posologia folosită în terapia anticoagulantă

Dozele de heparină nefracționată

Doze profilactice (minidoze)	- HNF 5.000-7.500 UI primul trimestru; 7.500-10.000 UI în trimestrul al doilea; 10.000 UI în trimestrul al treilea, sc la 12 ore
Doze terapeutice	- IV: 80UI/kg bolus (maxim 5.000 UI), ulterior 18 UI/kg (dozare ajustată astfel încât aPTT să fie între 50-70 sec. sau nivelul antifactorului - Xa să fie 0.1 - 0.3 UI/ml) - SC: 150-200 UI/kg la 12 ore, doze ajustate astfel încât aPTT să fie între 50-70 sec. sau nivelul antifactorului - Xa să fie 0.1 - 0.3 UI/ml
Doze ajustate	- sc la 12 ore, doze ajustate astfel încât media intervalului aPTT să fie în limitele terapeutice

Dozele de heparine cu greutate moleculară mică

Doze profilactice	- Enoxaparina 40 mg sc pe zi SAU 30 mg sc la 12 ore SAU - Dalteparina 5.000 UI sc pe zi SAU la 12 ore la >20săptămâni SAU 7500 UI sc pe zi în obezitate SAU - Tinzaparina 4.500 UI pe zi SAU 75 UI/kg pe zi în obezitate SAU - Nadroparina 2.850 UI pe zi
Doze terapeutice	- Enoxaparina 1mg/kg sc la 12 ore SAU 1,5 mg/kg sc pe zi SAU - Dalteparina 100 UI/kg sc la 12 ore SAU 200 UI/kg sc pe zi SAU - Tinzaparina 175 UI/kg sc pe zi SAU - Nadroparina 171 UI/kg sc pe zi
Doze ajustate	- Dalteparina 200 U/kg la 24 ore SAU - Tinzaparina 175 U/kg la 24 ore SAU - Enoxaparina 1 mg/kg la 12 ore SAU - Dalteparina 100 U/kg la 12 ore * în sarcină timpul de înjumătățire al HGMM este mai scurt astfel încât sunt preferate dozele administrate de 2 ori pe zi, cel puțin în faza inițială a tratamentului

Doze intermediare

<p>Noțiunea este definită variabil în literatură. Colegiul American al Medicilor Chirurgiei Toracice a definit-o ca o schemă a administrării HGMM în sarcină:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HNF 10.000 UI sc la 12 ore - Enoxaparina 40 mg sc la 12 ore SAU 80 mg sc pe zi - Dalteparina 5.000 UI sc la 12 ore SAU 10.000 UI sc pe zi (100 UI/kg sc pe zi) - Tinzaparina 4.500 UI sc la 12 ore SAU 9.000 UI sc pe zi <p>Conform UpToDate, dozarea intermediară se referă la administrarea profilactică de HGMM cu creșterea dozei odată cu evoluția sarcinii și creșterea greutății pacientului, până la o doză maximă de enoxaparină 1 mg/kg o dată pe zi.</p>
--

Dozele de anticoagulante orale

<p>Warfarina, antagonist de vitamina K, se administrează timp de 4-6 săptămâni până la un nivel al INR-ului între 2.0-3.0, cu suprapunerea inițială de HNF sau HGMM până nivelul INR-ului \geq 2.0.</p> <p>Acidum acetilsalicilicum - minidoze: 150 mg/zi.</p>
