

Anexa 4

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*
 - 6.1.3.1 Paciente cu trombofilii congenitale
 - 6.1.3.2 Paciente cu sindrom antifosfolipidic și avorturi recurente
 - 6.1.3.3 Paciente cu sindrom antifosfolipidic fără avorturi recurente
 - 6.1.4 *Paciente cu proteze valvulare*
 - 6.1.5 *În postpartum*
 - 6.2 Conduită în cazul tromboembolismului venos
 - 6.3 Conduită în travaliu la parturientele sub tratament anticoagulant
- 7 Urmărire și monitorizare**
 - 7.1 Monitorizarea maternă
 - 7.1.1 *Paciente cu risc de boală tromboembolică*
 - 7.1.2 *Paciente cu boală tromboembolică în sarcină și lăuzie*
 - 7.2 Monitorizarea fetală
- 8 Aspecte administrative**
- 9 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 pacienților 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 pacienților 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, caracteristicile 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 reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre deosebire 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

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

Coordonator

Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Scriitor

Dr. Alina Veduța

Membri

Profesor Dr. Leonida Gherasim

Conferențiar Dr. Ana Maria Vlădăreanu

Dr. Doina Mihăilescu

Integrator

Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Profesor Dr. Szabó Béla

Abrevieri

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

1 INTRODUCERE

În cărțile de specialitate termenul de boală tromboembolică a fost înlocuit în ultima vreme cu tromboembolism venos. Tromboza venoasă profundă și tromboembolismul pulmonar, considerate manifestări ale aceleiași boli – boala tromboembolică, sunt probleme majore de sănătate, generând serioase repercursiuni. Tromboembolismul pulmonar acut poate duce 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 duce la modificări tegumentare și chiar ulceratii cu un impact deosebit 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.

Principalii 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 10 ori prin prezența celor trei elemente ale triadei Virchow (leziunea endotelială, staza sangvină și hipercoagulabilitatea). Traumatisme vasculare apar mai ales în travaliu, în special după naștere vaginală instrumentală sau operație cezariană, de aceea, postpartumul reprezintă perioada de risc maxim.

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

Ghidul clinic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicienii 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 de obstetrică-ginecologie, dar și personalului medical din alte specialități (terapie intensivă, neonatologie, cardiologi, medici din rețeaua de asistență primară) ce 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.
- Tromboprofilaxia: Utilizarea tromboprofilaxiei la gravide și lăuze cu risc trombotic crescut este fundamentată, deși există puține studii randomizate pe baza cărora să se poată face recomandări. În cazurile obstetricale, se pune problema profilaxiei primare sau secundare a bolii tromboembolice, nu numai din punctul de vedere al consecințelor materne directe ale acesteia, ci și din punctul de vedere al efectelor pe care boala tromboembolică, chiar frustă, le are asupra cursului sarcinii.
- Analiza Cochrane (*Cochrane Review*) despre profilaxia bolii tromboembolice în sarcină a inclus doar 8 studii/649 paciente. Se concluzionează că nu există date suficiente pe baza cărora să se poată fundamenta recomandări (studii puține, grupuri de studiu mici). 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 (tromboembolism pulmonar masiv) sau poate avea consecințe grave pe termen lung (hipertensiune pulmonară posttrombotică, sindrom posttrombotic). Una din situațiile în care se întâlnesc relativ frecvent manifestări foarte grave ale bolii tromboembolice este lăuzia.
- Anticoagularea în travaliu: Anticoagularea este recomandată peri/postoperator în cazul cezarienelor în urgență; recomandarea devine fermă la paciente care cumulează factori de risc pentru boală tromboembolică. Anticoagularea nu este recomandată concomitent cu analgezia neuraxială pe cateter peridural.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică 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 unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți 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

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 componența 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 Colegiului 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 alături de afirmație (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2009 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 pacientelor aflate la prima consultație prenatală. ^(1, 2, 3, 9, 10, 11)	C
Argumentare	Păreră unanimă este că riscul apariției tromboembolismului venos este crescut în sarcină. Apariția acestuia nu pare a fi preponderentă într-un anumit trimestru; există însă o anumită predispoziție pentru apariția trombozei venoase profunde la nivelul membrului inferior stâng (aproximativ 90%). Riscul crescut de apariție a tromboembolismului venos persistă postpartum (în special după operațiile cezariene). ⁽¹¹⁾	IV
Standard	Medicul trebuie să efectueze evaluarea clinică a riscului tromboembolic la toate gravidele și lăuzele internate în spital. ⁽¹⁰⁾	C
Argumentare	Riscul de a face un episod tromboembolic al unei paciente spitalizate este mult mai mare decât al unei paciente nespitalizate, de aceea tromboprofilaxia este o preocupare majoră în mediul spitalicesc. ⁽⁹⁾	IV
Standard	Medicul trebuie să evalueze factorii determinanți ai riscului tromboembolic la gravide și lăuze: <ul style="list-style-type: none"> – factori majori: <ul style="list-style-type: none"> – istoricul personal de boală tromboembolică – trombofiliiile – protezele valvulare cardiace – factori adiționali: <ul style="list-style-type: none"> – vârsta peste 35 de ani – obezitate – multiparitate – varice voluminoase – imobilizare – paraplegie – patologie oncologică sau patologie hematologică care determină hipervâscozitate – infecții severe (miometrită, sistemice) – hiperemesis – sindrom nefrotic – preeclampsie – insuficiență cardiacă congestivă – pierdere importantă de sânge – naștere instrumentală (mai ales cezariană de urgență după travaliu prelungit).^(5, 7, 9, 10) 	B
Argumentare	Recurența tromboembolismului venos în sarcină la paciente cu istoric personal de boală tromboembolică este de aproximativ 2-3%, față de o incidență a tromboembolismului la gravidele și lăuzele de 0.1% (incidența în postpartum după operație cezariană este aproximativ 0.9%). ⁽¹⁰⁾	III
>Standard	Medicul trebuie să considere următoarele situații ca fiind cu risc tromboembolic mare în sarcină și lăuzie: <ul style="list-style-type: none"> – istoric personal de boală tromboembolică – proteze valvulare cardiace – trombofilii ^(9, 10) 	C

>Standard	<p>Următoarele situații trebuie considerate de medic ca fiind cu risc tromboembolic moderat în sarcină și lăuzie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - factori de risc, alții decât cei majori: <ul style="list-style-type: none"> - vârsta peste 35 de ani - obezitate - operație cezariană - imobilizare - multiparitate - varice voluminoase - paraplegie - patologie oncologică sau patologie hematologică care determină hipervâscozitate - infecții severe (endomiometrite, sistemice) - hiperemesis - sindrom nefrotic - preeclampsie - insuficiență cardiacă congestivă - pierdere importantă de sânge ⁽¹⁰⁾ 	C
>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 ca medicul obstetrician să îndrume gravidele și lăuzele către medicul hematolog pentru a fi evaluate existența trombofiliilor sau a sindromului antifosfolipidic în următoarele situații:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gravide cu istoric personal (sau familial important) de boală tromboembolică - feți morți cu retard de creștere și infarcte placentare - avorturi spontane recurente în absența altor factori de risc ^(4, 9) 	C
Argumentare	<p>În general, este acceptată de practicieni ideea că screeningul pentru trombofilii în populația generală/în populația obstetricală generală nu este cost-eficientă; există trombofilii congenitale pentru care screeningul/diagnosticul nu se poate face decât în afara sarcinii. ⁽⁹⁾</p>	IV
>Standard	<p>Medicul trebuie să încadreze gravida sau lăuza cu trombofilie congenitală, în una din următoarele categorii, în funcție de frecvență și de gradul de risc tromboembolic:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rezistența la proteina C activată/factor V Leiden: <ul style="list-style-type: none"> - frecvență mare - risc moderat (risc mare pentru homozigote) - mutația 20210A a genei protrombinei: <ul style="list-style-type: none"> - frecvență relativ mare - risc moderat (risc mare pentru homozigote) - deficit de antitrombină: <ul style="list-style-type: none"> - frecvență mică - risc mare - deficit de proteină C: <ul style="list-style-type: none"> - frecvență relativ mică (cazuri fals pozitive în sarcină) - risc moderat - deficit de proteină S: <ul style="list-style-type: none"> - frecvență relativ mică (cazuri fals pozitive în sarcină) - risc moderat ^(6, 7, 8) 	C

Argumentare	Trombocitiile reprezintă unul din factorii importanți care pot crește riscul tromboembolic. Creșterea riscului este dependentă de tipul trombofiliei. ^(6, 7, 8)	IV
Standard	Medicul trebuie să efectueze preconcepțional consilierea la pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică și fără trombofilie cunoscută. ⁽⁹⁾	C
Standard	Medicul trebuie să indice evaluarea trombofiliei, preconcepțional, la toate pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică și fără trombofilie cunoscută. ^(9, 10)	B
Recomandare	Se recomandă medicului să evalueze riscul tromboembolic, la pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică, fără trombofilie cunoscută care sunt internate pentru: <ul style="list-style-type: none"> – hiperemesis – preeclampsie patologie care necesită repaus prelungit la pat. ⁽⁹⁾	C
5.2 Diagnosticul bolii tromboembolice		
Recomandare	Se recomandă medicului să indice investigarea de urgență, a gravidei și lăuzei, ce prezintă semne și simptome sugestive de boală tromboembolică. ⁽¹⁾	B
Opțiune	În caz de suspiciune clinică de tromboză venoasă profundă, medicul poate indica examenul ecografic Duplex Doppler al membrelor inferioare. ⁽¹⁾	C
Opțiune	În caz de suspiciune clinică de tromboembolism pulmonar medicul poate indica examenul ecografic Duplex Doppler al membrelor inferioare. ⁽¹⁾	C
Argumentare	Diagnosticul de tromboză venoasă profundă poate confirma indirect diagnosticul de tromboembolism pulmonar. ⁽¹⁾	IV
>Opțiune	Dacă examenul ecografic Duplex Doppler nu confirmă diagnosticul de tromboembolism pulmonar, dar există simptome și semne clinice medicul poate indica efectuarea următoarelor investigații: <ul style="list-style-type: none"> – scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie V/Q (componenta de ventilație poate fi omisă în sarcină) angiografia pulmonară CT (CTPA) ⁽¹⁾	C
Argumentare	Utilizarea acestor investigații depinde de dotările clinicii. British Thoracic Society recomandă CTPA ca primă investigație în cazul tromboembolismului pulmonar nonmasiv. Avantajele acestei tehnici ar fi: specificitate și sensibilitate mai mare și iradiere mai redusă a fătului. Mulți autori recomandă în continuare scintigrafia pulmonară de ventilație/perfuzie ca investigație de prima linie în sarcină datorită riscului scăzut de iradiere a sânelui. ⁽¹⁾	IV
>>Recomandare	Se recomandă ca medicul să informeze (verbal și scris) pacientele cu suspiciune de tromboembolism pulmonar că scintigrafia pulmonară V/Q are un risc crescut de cancer neonatal comparativ cu CTPA, în schimb prezintă un risc scăzut de cancer matern de sân. ⁽¹⁾	B
>Standard	Medicul trebuie să nu utilizeze Testul D-dimeri pentru diagnosticul tromboembolismului pulmonar în sarcină. ⁽¹⁾	C
Argumentare	În sarcină, nivelul D-dimerilor este crescut datorită modificărilor fiziologice ale sistemului de coagulare, crescând la termen și în lăuzie chiar la gravidele sănătoase. Mai mult nivelul D-dimerilor crește dacă există o preeclampsie concomitentă. Un nivel scăzut de D-dimeri sugerează faptul că nu există tromboembolism venos. ⁽¹⁾	IV

Recomandare	Se recomandă medicului să indice următoarele investigații paraclinice înainte de a începe terapia anticoagulantă: <ul style="list-style-type: none"> - HLG - Teste de coagulare: INR, aPTT - Uree - Electroliți - ALT, AST ⁽¹⁾ 	C
Standard	În cazul trombofiliei congenitale prin: <ul style="list-style-type: none"> - rezistența la proteina C activată (factor V Leiden) - mutația 20210A a genei protrombinei - deficit de antitrombină - deficit de proteină C - deficit de proteină S <p>medicul trebuie să indice diagnosticarea, numai în laboratoarele înalt specializate.</p>	E
>Opțiune	Pentru mutațiile genei protrombinei și prezența factorului V Leiden, medicul poate să recomande efectuarea examenului genetic molecular.	E
>Recomandare	Pentru deficitul de proteină S și rezistența la proteina C activată, se recomandă medicului să indice o evaluare în afara sarcinii. ^(2, 3, 4, 5, 6)	C
Argumentare	Rezistența la proteina C activată este fals detectată drept crescută în sarcină de către testele de screening. Nivelurile de proteină S, liberă și totală, sunt reduse cu 40%-60%, în majoritatea sarcinilor normale. ^(5, 6)	IV

6 CONDUITĂ

6.1 Tromboprofilaxia

Standard	Medicul trebuie să indice mobilizarea activă și precoce în timpul sarcinii, travaliului și evitarea deshidratării. ^(7, 16)	C
Recomandare	Se recomandă ca medicul să reevalueze pacienta din punct de vedere al riscului tromboembolic, în cazul spitalizării pentru patologii procoagulante: <ul style="list-style-type: none"> - varice voluminoase - hiperemesis - patologie oncologică sau - patologie hematologică care determina hipervâscozitate - infecții severe - sindrom nefrotic - preeclampsie - insuficiența cardiacă congestivă - pierdere importantă de sânge. ^(2, 10, 14, 15, 17) 	C

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

Opțiune	La pacientele cu episod tromboembolic anterior în asociere cu un factor de risc temporar, care nu mai persistă, fără factori de risc adiționali medicul poate opta pentru indicarea ciorapului elastic care face compresie gradată pe parcursul sarcinii și în lăuzie. ^(1, 2, 3, 4, 5)	C
----------------	---	----------

Opțiune	La pacientele cu episod tromboembolic anterior în asociere cu un factor de risc temporar, care nu mai persistă, fără factori de risc adiționali medicul poate opta pentru indicarea administrării de heparine cu greutate moleculară mică, în doza profilactică (vezi Anexa 3), 6 săptămâni postpartum. ^(1, 2, 3, 4, 5, 6)	C
>Opțiune	Dacă episodul tromboembolic anterior este în legătură cu sarcina, sau cu utilizarea COC, sau cu factori de risc adiționali (obezitate) medicul poate opta pentru indicarea administrării de heparine cu greutate moleculară mică, în doza profilactică, începând cât mai devreme în sarcină. ^(2, 3, 4, 5)	C
>Recomandare	Se recomandă medicului să indice la lăuzele cu episod tromboembolic anterior în legătură cu sarcina și cu utilizarea COC, sau cu factori de risc adiționali (obezitate): – anticoagulante orale sau – heparine cu greutate moleculară mică în doza profilactică (vezi Anexa 3), 6 săptămâni postpartum. ^(2, 3, 4, 5, 6)	C
6.1.2 Paciente cu istoric personal de boală tromboembolică cu trombofilie cunoscută		
Recomandare	Se recomandă medicului să indice la pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică, cu trombofilie cunoscută, heparine cu greutate moleculară mică, cel puțin în doze profilactice (vezi Anexa 3), pe toată durata sarcinii și cel puțin 6 săptămâni postpartum. ^(2, 7, 13, 17)	B
>Recomandare	La pacientele cu istoric personal de boală tromboembolică, cu trombofilie cunoscută, tratate pe termen lung cu anticoagulante orale (paciente cu risc foarte mare, cu episoade repetate de tromboembolism), se recomandă medicului să indice trecerea la tratamentul cu heparine cu greutate moleculară mică, în dozele terapeutice (vezi Anexa 3), imediat ce este confirmată sarcina. ^(2, 7, 13, 17)	B
>Opțiune	La pacientele cu sindrom antifosfolipidic simptomatic în afara sarcinii, medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu heparine cu greutate moleculară mică, în dozele terapeutice (vezi Anexa 3), imediat ce este confirmată sarcina. ^(6, 9, 12)	C
Argumentare	Acestea sunt pacienți cu risc foarte mare, de obicei în tratament pe termen lung cu anticoagulante orale. ^(6, 9, 12)	IV
>Recomandare	Se recomandă medicului să indice tratament cu heparine cu greutate moleculară mică, în dozele terapeutice (vezi Anexa 3), imediat ce este confirmată sarcina la pacientele cu trombofilii congenitale prin: – deficit de antitrombină (paciente cu risc foarte mare) – trombofilii combinate, homozigote sau dublu heterozigote pentru factorul V Leiden asociate cu mutația 20210A a genei protrombinei ^(2, 11)	C
>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 proteină C – factorul V Leiden – mutația 20210A a genei protrombinei – deficit de proteină S (risc moderat). ^(2, 11)	C

6.1.3 Paciente cu trombofilie fără episod tromboembolic în antecedente**6.1.3.1 Paciente cu trombofilii congenitale**

Opțiune	La pacientele cu trombofilii congenitale fără episod tromboembolic în antecedente, medicul poate opta pentru: <ul style="list-style-type: none"> – supraveghere – tromboprofilaxia antenatală prin: <ul style="list-style-type: none"> – ciorap elastic care face compresie gradată – heparine cu greutate moleculară mică (vezi Anexa 3) ^(2, 7, 10) 	C
Recomandare	Se recomandă medicului să indice la pacientele cu trombofilii congenitale fără episod tromboembolic în antecedente heparine cu greutate moleculară mică, în doza profilactică (vezi Anexa 3), 6 săptămâni postpartum. ^(2, 7, 10)	C

6.1.3.2 Paciente cu sindrom antifosfolipidic și avorturi recurente

Standard	La pacientele cu sindrom antifosfolipidic și avorturi recurente din momentul în care este diagnosticată sarcina medicul trebuie să indice administrarea de: <ul style="list-style-type: none"> – heparinum nefracționată - minidoze sau heparine cu greutate moleculară mică, în doza profilactică (vezi Anexa 3) și – acidum acetilsalicilicum - minidoze. ^(2, 12) 	A
Recomandare	La pacientele cu sindrom antifosfolipidic și avorturi recurente se recomandă medicului să indice heparine cu greutate moleculară mică, în doza profilactică (vezi Anexa 3), 2 – 5 zile postpartum. ^(2, 12)	C
>Recomandare	La pacientele cu sindrom antifosfolipidic și episod tromboembolic în antecedente se recomandă medicului să continue tromboprofilaxia 6 săptămâni postpartum. ^(2, 12)	C

6.1.3.3 Paciente cu sindrom antifosfolipidic fără avorturi recurente

Opțiune	La pacientele cu sindrom antifosfolipidic fără avorturi recurente medicul poate opta pentru: <ul style="list-style-type: none"> – supraveghere – indicarea administrării tratamentului cu heparinum nefracționată în doze foarte mici (minidoze) (vezi Anexa 3) – indicarea administrării tratamentului cu heparine cu greutate moleculară mică în doze profilactice(vezi Anexa 3) – indicarea administrării tratamentului cu acid acetilsalicilicum, în doze mici. ^(6, 12) 	C
----------------	--	----------

6.1.4 Paciente cu proteze valvulare

Opțiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu heparine cu greutate moleculară mică 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 heparinum nefracționată în doză terapeutică. ⁽⁶⁾ (vezi Anexa 3)	C

Argumentare	Dacă se folosește heparinum nefracționată 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, infecție, de trombocitopenie heparin-indusă și de osteoporoză. ⁽⁶⁾	IV
Opțiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta pentru indicarea administrării tratamentului cu: <ul style="list-style-type: none"> – heparinum nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică (vezi Anexa 3) între săptămânile 6-12 apoi din săptămâna 13 – tratament cu anticoagulante orale (vezi Anexa 3) până în săptămâna 36 de amenoree, (sau cu 2-3 săptămâni înaintea nașterii planificate) și continuând cu – heparinum nefracționată/heparine cu greutate moleculară mică ⁽⁶⁾ 	C
>Opțiune	La pacientele cu proteze valvulare medicul poate opta în trimestrul II și III pentru asociere cu acidum acetilsalicilicum – minidoze. ⁽⁶⁾	C
6.1.5 În postpartum		
Recomandare	În postpartum, la pacientele cu factori de risc majori pentru tromboembolism (episod tromboembolic în antecedente sau trombofilii), se recomandă medicului să indice heparine cu greutate moleculară mică, o doză terapeutică (vezi Anexa 3), la 3 – 4 ore postpartum, apoi se continuă cu doze profilactice 6 săptămâni postpartum (vezi Anexa 3). ^(1, 2)	B
Opțiune	În postpartum, la lăuzele cu factori de risc, alții decât cei majori menționați, sau care nu se mobilizează, medicul poate indica administrarea de heparine cu greutate moleculară mică, 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 heparine cu greutate moleculară mică, 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 heparine cu greutate moleculară mică, în doza profilactică (vezi Anexa 3), cu începere la 4 ore după îndepărtarea cateterului peridural. ^(1, 2, 8)	C
Standard	Alăptarea trebuie încurajată de medicul neonatolog, sub tratament anticoagulant. ⁽²⁾	C
6.2 Conduita în cazul tromboembolismului venos		
Standard	Medicul trebuie să inițieze tratamentul anticoagulant, al tromboembolismului venos, în timpul sarcinii din momentul diagnosticării, și să îl continue cel puțin 6 săptămâni postpartum. ^(6, 8)	C
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.	E
Standard	Dacă examenul ecografic Duplex Doppler confirmă diagnosticul de tromboză venoasă profundă, 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: <ul style="list-style-type: none"> – heparine cu greutate moleculară mică, în doză terapeutică ajustată (vezi Anexa 3), pe toată durata restantă a sarcinii și cel puțin 6 săptămâni postpartum sau – heparinum nefracționată iv cel puțin 5 zile (bolus inițial urmat de perfuzie dozată astfel încât aPTT să ajungă cât mai repede și să se mențină între 50-70 sec.), apoi heparinum nefracționată sc pe toată durata sarcinii și cel puțin 6 săptămâni postpartum sau – heparinum nefracționată iv cel puțin 5 zile (bolus inițial urmat de perfuzie dozată astfel încât aPTT să ajungă cât mai repede și să se mențină între 50-70 sec.), apoi heparine cu greutate moleculară mică, în doză terapeutică ajustată, pe toată durata sarcinii și cel puțin 6 săptămâni postpartum. ⁽⁶⁾ 	C
6.3 Conduita în travaliu la parturientele sub tratament anticoagulant		
Standard	Medicul curant trebuie să întrerupă anticoagularea la debutul travaliului. ⁽⁸⁾	C
>Standard	În cazul travaliilor induse, medicul curant trebuie să întrerupă anticoagularea în doze terapeutice cu 24 de ore înainte de travaliu. ⁽⁸⁾	C
Recomandare	Atunci când 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: <ul style="list-style-type: none"> – la peste 12 ore de la întreruperea dozelor profilactice de anticoagulante – la peste 24 de ore de la întreruperea dozelor terapeutice de anticoagulante. ^(2, 8) 	C
>Recomandare	Se recomandă ca medicul să indice administrarea de anticoagulante, la peste 4 ore de la îndepărtarea cateterului peridural. ^(2, 8)	C

7 URMĂRIRE ȘI MONITORIZARE

Standard	Tratamentul anticoagulant trebuie condus de medicul hematolog, știind că: <ul style="list-style-type: none"> – la gravidele și lăuzele care primesc warfarinum, INR trebuie să fie de 2.0-3.0 – la gravidele și lăuzele care primesc heparinum nefracționată aPTT trebuie să fie între 1.5-2.5 față de 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 heparine cu greutate moleculară mică dozele trebuie ajustate pentru a obține la 6 ore postadministrare un nivel al antifactorului-Xa cuprins între 0.3-0.7 UI/ml. 	E
-----------------	---	----------

7.1 Monitorizarea maternă

7.1.1 Paciente cu risc de boală tromboembolică

Recomandare | Se recomandă medicului să indice HLG săptămânal în primele trei săptămâni de administrare a heparinei și apoi lunar având în vedere potențialul heparinum-ului de a induce trombocitopenie. ^(1,2) **C**

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

7.1.2 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) **C**

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

7.2 Monitorizarea fetală

Recomandare | Se recomandă medicului să indice monitorizarea 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 retard de creștere intrauterină. ⁽¹⁾ **C**

Argumentare | Trombofiliile care reprezintă un factor de risc major pentru tromboembolismul venos sunt asociate cu un risc crescut de apariție a retardului de creștere intrauterină. ⁽¹⁾ **IV**

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

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

Recomandare | Se recomandă ca medicii din rețeaua de asistență primară să efectueze demersurile diagnostice pentru identificarea riscurilor de boala tromboembolică. **E**

Argumentare | 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 cardiologiei sau medicii de ATI să participe la stabilirea și urmărirea tratamentului anticoagulant. **E**

Recomandare | Se recomandă ca tratamentul gravidelor sau lăuzelor cu tromboembolism pulmonar să fie efectuat în secția de terapie intensivă sau în unitatea de terapie intensivă cardio-vasculară. **E**

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

Screening. Grupe de risc

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

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. Nicolaides AN. Thrombophilia and venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2005; 24:1-26
3. Dizon-Townson D, Sibai B et al. The relationship of factor V Leiden mutation and pregnancy outcome for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005; 106:517
4. Gibson CS et al. Associations between fetal inherited thrombophilia and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:947
5. Robertson L et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132:171
6. Lockwood, CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54:754

Conduită

1. Gates S et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD001689
2. Nicolaides AN et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25:101-61
3. Hirsh J, Guyatt G et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2004; 126:172S-173
4. Schunemann H, Munger H et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Methodology for guideline development for the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:174S-178
5. Guyatt G, Schunemann H et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Applying the grades of recommendation for antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:179S-187
6. Bates SM, Greer IA et al. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004; 126:627S
7. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists). Thromboprophylaxis during pregnancy, labor and after vaginal delivery. RCOG Guideline No. 37, January 2004

8. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists). Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. RCOG Guideline No. 28, July 2006
9. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Prophylaxis of venous thromboembolism: a national clinical guideline. SIGN Publication No. 62, October 2002
10. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Thromboembolism in pregnancy. ACOG practice bulletin 19, 2000
11. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Anticoagulation with low-molecular weight heparin during pregnancy. ACOG Committee Opinion 211, 1998
12. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Antiphospholipid syndrome. ACOG educational bulletin 244, 1998
13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401
14. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:19
15. Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med* 2001; 1:7-26
16. Goldhaber SZ, Grodstein F et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277:642-5
17. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynecology. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1997; 11:403-430

Urmărire 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

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.
Opțiuni	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 heparinum nefracționată**

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

Dozele de heparine cu greutate moleculară mică

Doze profilactice	– Dalteparinum 5000 UI sc la 24 ore sau – Enoxaparinum 40 mg sc la 24 ore
Doze terapeutice	– Dalteparinum 5000 UI sc la 12 ore sau – Enoxaparinum 40 mg sc la 12 ore
Doze ajustate	– Dalteparinum 200 U/kg la 24 ore sau – Tinzaparinum 75 U/kg la 24 ore sau – Dalteparinum 100 U/kg la 12 ore sau – Enoxaparinum 1 mg/kg la 12 ore * în sarcină timpul de înjumătățire al heparinelor cu greutate moleculară mică este mai scurt astfel încât sunt preferate dozele administrate de 2 ori pe zi, cel puțin în faza inițială a tratamentului

Dozele de anticoagulante orale

Warfarinum se administrează timp de 4 – 6 săptămâni până la un nivel al INR-ului între 2.0–3.0, cu suprapunerea inițială de heparinum nefracționată sau heparine cu greutate moleculară mică până nivelul INR-ului ≥ 2.0 .

Acidum acetilsalicilicum - minidoze: 75-162 mg.