



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Tromboprofilaxia în timpul sarcinii, nașterii și post-partum

Protocol clinic național

PCN - 447

Chișinău, 2025

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății
din 23.12.2024, proces-verbal nr. 4
Aprobat prin Ordinul MS nr.788 din 11.09.2025
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Tromboprofilaxia în timpul sarcinii,
nașterii și post-partum”**

CUPRINS

LISTĂ SELECTIVĂ DE ABREVIERI	3
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	4
PREFAȚĂ	9
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	9
A.1 Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic	9
A.2 Codul bolii (CIM 10)	10
A.3 Utilizatorii:	10
A.4 Scopul protocolului:	10
A.5 Obiectivele protocolului:	10
A.6 Elaborat	10
A.7 Revizuire	10
A.8 Lista și informațiile de contact ale autorilor:	11
A.9 Definițiile folosite în document	12
A.10 Informația epidemiologică	12
B. PARTEA GENERALĂ	13
B.1. Nivelul de asistență medicală primară (medicul de familie, medicul obstetrician-ginecolog, asistenta medicului de familie, asistenta medicală de îngrijiri perinatale)	13
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (medicul obstetrician-ginecolog, medicul hematolog).....	17
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (centru perinatal/maternitate)	21
C.1 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	28
C.1.1 Roluri și responsabilități în prescrierea tromboprofilaxiei în perioadele antenatală, intrapartum și post-partum.....	28
C.1.2 Managementul clinic antenatal al gravidelor cu risc de TEV	29
C.1.3 Managementul clinic intranatal al femeilor cu risc de TEV	38
C.1.4 Managementul clinic postnatal al femeilor cu risc de TEV	41
C.2 TROMBOPROFILAXIA NEMEDICAMENTOASĂ	45
C.3 TROMBOPROFILAXIA MEDICAMENTOASĂ (18 Standarde)	46
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	56
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPULUI	59
Anexa 1. Evaluarea și managementul riscului de tromboprofilaxie în obstetrică	60
Anexa 2. Evaluarea riscului de TEV în perioada postnatală.....	61
Anexa 3. Grade de recomandare și niveluri ale dovezilor	62
Anexa 4: Ghid pentru paciente – autoadministrarea Enoxaparină natrium.....	63
BIBLIOGRAFIE	67

LISTĂ SELECTIVĂ DE ABREVIERI

ACOD	Anticoagulante orale directe
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists (eng.)/Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor
AINS	Antiinflamatoare nesteroidiene
AMP	Asistența medicală primară
AMSA	Asistența medicală specializată de ambulator
ATI	Anestezie și Terapie Intensivă
AVK	Antagoniști ai vitaminei K
BII	Boală inflamatorie intestinală
CrCl	Clearance creatinină
DZ	Diabet zaharat
DPMR	Dureri la nivelul centurii pelviene cu mobilitate redusă
EP	Embolie pulmonară
FDA	Food and Drug Administration din SUA (eng.) / instituție similară din Republica Moldova și România: Agenția Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
FIV	Fertilizare in vitro
HMMM	Heparină cu masă moleculară mică
HNF	Heparină de sodiu nefracționată
HPP	Hemoragie post-partum
HTA	Hipertensiune arterială
IMC	Indice de masă corporală
IMSP	Instituție medico-sanitară publică
INR	International normalized ratio (eng.) / Raport internațional normalizat
IV/iv	Intravenos
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis (eng.) / Societatea Internațională de Tromboză și Hemostază
LES	Lupus eritematos sistemic
MF	Monomer de fibrină
MS	Ministerul Sănătății
MTHFR	MetilenlTetraHidroFolatReductaza.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (eng.) / Institutul Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PAI	Inhibitorul Activatorului tisular al Plasminogenului,
RFG	Rata de filtrare glomerulară
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (eng.) / Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor din Regatul Unit al Marii Britanii
SC/sc	Subcutanat
SAF	Sindrom antifosfolipidic
TEG	Tromboelastografie
TEP	Trombembolie pulmonară
TEV	Tromboembolism venos
TIH	Trombocitopenie indusă de Heparină
TTPA	Timp de tromboplastină parțial activată
TVP	Tromboză venoasă profundă
UDIV	Utilizator de droguri intravenoase

SUMARUL RECOMANDĂRIILOR

A. MANAGEMENTUL ANTENATAL al femeilor cu risc de TEV

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

A.2. Standard. Evaluarea riscului de TEV trebuie repetată, dacă gravida este internată din orice motiv sau dezvoltă alte probleme de sănătate intercurrente. **Grad de recomandare C.**

A.3. Standard. La orice gravidă cu 4 factori de risc indicați în Anexa I și în Tabelul 1 va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM pe toată perioada antenatală, cu continuarea administrării HMMM în scop profilactic timp de 6 săptămâni postnatal. **Grad de recomandare D.**

A.4. Standard. La orice gravidă cu 3 puncte acumulate din lista de factori de risc specificați în Anexa I și în Tabelul 1 va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM începând cu 28 de săptămâni, cu continuarea administrării HMMM în scop profilactic timp de 6 săptămâni postnatal. **Grad de recomandare D.**

A.5. Standard. La orice gravidă cu 2 puncte acumulate din lista de factori de risc specificați în Anexa I și în Tabelul 1 (altele decât TEV sau trombofilie în antecedente), tromboprofilaxia cu HMMM va fi administrată timp de cel puțin 10 zile post-partum. **Grad de recomandare D.**

A.6. Standard. Gravidelor cu TEV în antecedente (cu excepția celor cu un singur TEV anterior, legat de intervenții chirurgicale majore și fără alți factori de risc) trebuie să li se ofere tromboprofilaxie cu HMMM pe toată perioada antenatală. **Grad de recomandare C.**

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

A.8. Standard. La gravidele cu criterii de laborator pentru sindromul antifosfolipidic (SAF), dar fără criterii clinice în acest sens, se recomandă supraveghere clinică pe durata sarcinii și post-partum. Doar prezența anticorpilor, fără toate criteriile necesare pentru stabilirea SAF, nu constituie un motiv pentru tromboprofilaxie. **Grad de recomandare C.**

A.9. Standard. La gravidele cu SAF și antecedente de tromboză venoasă sau arterială se va administra în timpul sarcinii Acidum acetylsalicylicum în minidoze (150 mg pe zi) concomitent cu HMMM în doze profilactice. **Grad de recomandare A.**

A.10. Standard. Pentru gravidele cu SAF bazat pe ≥ 3 pierderi recurente de sarcină la termen < 10 săptămâni sau 1 pierdere fetală la termenul sarcinii ≥ 10 săptămâni, se recomandă tratamentul anticoagulant cu doză profilactică de HMMM în perioada sarcinii și post-partum timp de șase săptămâni. **Grad de recomandare C.**

A.11. Standard. Gravidelor cu SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, în absența antecedentelor de tromboză arterială sau venoasă, se va oferi supraveghere clinică și Acidum acetylsalicylicum în minidoze combinate cu HMMM în doză profilactică, în cazuri de insuficiență placentară recurentă, vasculopatie și/sau patologie placentară trombotică. Post-partum, timp de 6 săptămâni, se va asocia Acidum acetylsalicylicum în minidoze cu HMMM în doză profilactică. **Grad de recomandare B.**

A.12. Standard. Gravidelor cu TEV asociat cu SAF, care vor fi adesea sub tratament anticoagulant oral pe termen lung, ar trebui să li se ofere tromboprofilaxie cu doze mai mari de HMMM (50% (doză terapeutică minimală), 75% (doză terapeutică medie) din doza terapeutică sau doză completă terapeutică) în perioada antenatală și timp de 6 săptămâni după naștere sau până la revenirea la terapia anticoagulantă orală după naștere. **Punct de bună practică.**

A.13. Standard. Tuturor gravidelor cu infecție SARS-CoV-2 se recomandă reevaluarea riscului de TEV în timpul sarcinii conform Tabelului 1. Infecția cu SARS-CoV-2 ar trebui să fie considerată un factor de risc tranzitoriu și să declanșeze o reevaluare, fie de către medicul de familie sau de către medicul obstetrician-ginecolog. **Punct de bună practică.**

A.14. Standard. Tuturor gravidelor care au fost internate și au COVID-19 confirmat, trebuie să li se ofere tromboprofilaxie pentru 10 zile de la externarea din spital. O durată mai lungă de tromboprofilaxie va fi recomandată pentru femeile cu morbiditate persistentă. **Grad de recomandare D.**

A.15. Standard. Medicul de familie va referi gravida cu intervenții pe cord în anamneză la un consult al medicului cardiolog/cardiocirurg, imediat după luarea în evidență (de exemplu, paciențele cu valve cardiace mecanice). **Recomandare a prezentului protocol.**

B. MANAGEMENTUL INTRANATAL al femeilor pentru care se aplică tromboprofilaxia

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

B.2 Standard. Gravidele care primesc HMMM antenatal și care au programată operația cezariană electivă trebuie să administreze o doză tromboprofilactică de HMMM în ziua anterioară nașterii, iar în ziua intervenției, orice doză de dimineață trebuie să fie omisă.

Prima doză tromboprofilactică de HMMM trebuie administrată, în absența hemoragiei post-partum, la cel puțin 4-6 ore după nașterea vaginală sau la 6-12 ore după nașterea operativă sau după operația cezariană și la cel puțin 4-6 ore după anestezia regională. **Punct de bună practică.**

B.3 Standard. Parturientelor cu risc crescut de hemoragie, inclusiv hemoragie antepartum majoră, coagulopatie, hematom progresiv al plăgii, suspjecție de sângerare intraabdominală și hemoragie post-partum li se recomandă ciorapi compresivi sau dispozitive de compresie pneumatică intermitentă. De asemenea, poate fi luată în considerare heparina nefracționată conform Tabelului 5. **Punct de bună practică.**

B.4 Standard. Dacă o parturienta dezvoltă o problemă hemoragică în timpul tratamentului cu HMMM, tratamentul trebuie oprit și trebuie solicitat sfatul unui specialist în hematologie. Tromboprofilaxia trebuie începută sau reluată de îndată ce riscul imediat de hemoragie este redus. **Punct de bună practică.**

B.5 Standard. La parturientele cărora li se administrează/li se vor administra doze terapeutice de HMMM, este recomandată drenarea plăgii (drenuri abdominale și teaca mușchilor dreپți abdominali) la operație cezariană, iar incizia cutanată trebuie închisă cu suturi întrerupte, pentru a permite drenajul oricărui hematom. **Punct de bună practică.**

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

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

C. TROMBOPROFILAXIA ÎN PERIOADA POSTNATALĂ

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

C.2. Standard. Toate femeile cu obezitate de gradul 3 (IMC mai mare sau egal cu 40 kg/m²), chiar și în lipsa altor factori de risc, trebuie să administreze tromboprofilaxie cu HMMM în doze adecvate greutateii lor timp de 10 zile după naștere. **Grad de recomandare D.**

C.3. Standard. Femeile cu 2 sau mai mulți factori de risc intermediari specificați în Tabelul 4 (Factorii de risc pentru TEV post-partum) vor administra HMMM în doze profilactice adecvate greutateii lor timp de cel puțin 10 zile după naștere. **Grad de recomandare C.**

C.4. Standard. Tuturor femeilor cu antecedente de TEV confirmat trebuie să li se ofere tromboprofilaxie cu HMMM sau Warfarinum pentru cel puțin 6 săptămâni post-partum, indiferent de modalitatea de naștere. **Grad de recomandare B.**

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

C.6. Standard. Femeile cu antecedente familiale de TEV și trombofilie identificată trebuie să administreze tromboprofilaxie timp de 6 săptămâni după naștere. **Grad de recomandare D.**

C.7. Standard. Tuturor femeilor care au născut prin operație cezariană li se va efectua tromboprofilaxie cu HMMM timp de 10 zile după naștere, cu excepția celor care au avut o operație cezariană electivă, cărora ar trebui luată în considerare tromboprofilaxia cu HMMM timp de 10 zile după naștere, doar dacă prezintă factori de risc suplimentari (Tabelul 4, Factori de risc pentru TEV, în post-partum). **Grad de recomandare C.**

C.8. Standard. Evaluarea riscului de TEV trebuie efectuată la fiecare femeie cel puțin o dată după naștere și înainte de externare, cu prescrierea și administrarea HMMM (de sine stătător). **Punct de bună practică.**

C.9. Standard. Tromboprofilaxia trebuie continuată timp de 6 săptămâni la femeile cu risc ridicat și timp de 10 zile la femeile cu risc intermediar (vezi Anexa 2). **Grad de recomandare B.**

C.10. Standard. La femeile care au factori de risc suplimentari persistenți (care durează mai mult de 10 zile post-partum), cum ar fi internarea prelungită, infecția plăgii sau intervenția chirurgicală în puerperiu, tromboprofilaxia trebuie prelungită până la 6 săptămâni sau până când factorii de risc suplimentari nu mai sunt prezenți. **Grad de recomandare C.**

C.11. Standard. Lăuzelor care sunt internate cu COVID-19 confirmat sau suspectat în decurs de 6 săptămâni post-partum, trebuie să li se ofere tromboprofilaxie pe durata internării și pentru cel puțin 10 zile după externare. Durata tromboprofilaxiei se va extinde până la 6 săptămâni post-partum pentru femeile cu morbiditate continuă semnificativă. **Grad de recomandare D.**

C.12. Standard. Lăuzele cu SAF și episoade trombotice anterioare, obligatoriu vor administra tromboprofilaxie cu HMMM timp de 6 săptămâni post-partum. După naștere, ele pot fi trecute pe terapie cu antagoniști de vitamina K și ar trebui să rămână pe terapie anticoagulantă pe durata întregii vieți. Terapia cu antagoniști de vitamina K va ținti un INR de 2,0-3,0. Warfarinum se administrează timp de 4-6 săptămâni până la un nivel al INR-ului între 2,0-3,0, cu suprapunerea inițială de HMMM până la nivelul INR-ului $\geq$ 2,0. Grad de recomandare C [49].

D. TROMBOPROFILAXIA NEMEDICAMENTOASĂ

D.1. Standard. Utilizarea ciorapilor compresivi aplicați corespunzător, de mărime adecvată și care asigură compresia gradată cu o presiune la gambe de 14-15 mmHg, este recomandată în sarcină și după naștere tuturor femeilor care sunt internate în staționar și au contraindicație pentru HMMM. **Punct de bună practică.**

D2. Standard. Utilizarea ciorapilor antiembolism (AES) de mărime adecvată aplicați corespunzător și care asigură compresie gradată cu o presiune la gambe de 14-15 mmHg este recomandată în sarcină și puerperiu femeilor care călătoresc pe distanțe lungi pentru mai mult de 4 ore. **Grad de recomandare D.**

D.3. Standard. Indiferent de modalitatea de naștere și de anestezie, lăuzele trebuie mobilizate cât mai devreme posibil, la câteva ore după naștere sau intervenția chirurgicală. **Grad de recomandare B.**

E. TROMBOPROFILAXIA MEDICAMENTOASĂ

E.1. Standard. Heparinele cu masă moleculară mică (HMMM) sunt medicamentele de preferat pentru prevenirea și tratamentul tromboembolismului venos în sarcină: perioada antenatală și post-partum (**A**), cu excepția pacienților cu trombocitopenie indusă de heparină sau a pacienților cu insuficiență renală. Pentru pacientele cu insuficiență renală, este preferată heparina nefracționată. **Grade de recomandare A, B.**

E.2. Standard. Medicul obstetrician-ginecolog va alege anticoagulantul, va prescrie doza și perioada de administrare a acestuia (cu notare în Fișa personală a gravidei și lăuzei, în Fișa obstetricală, în Extrasul 024/e – după caz). **Punct de bună practică.**

E.3. Standard. În cazul disfuncției renale severe (clearance creatinină <30 ml/min), efectul acestor medicamente poate cumula, crescând astfel riscul de sângerare. Pentru prevenirea unor situații de acest fel, se recomandă evaluarea funcției renale înaintea prescrierii anticoagulantelor care se elimină pe cale renală, în special la femeile cu diabet zaharat și la cele cu risc înalt de sângerare. **Grad de recomandare A.**

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

E.5. Standard. Orice femeie cu risc crescut de hemoragie și la care continuarea tratamentului cu Heparină este considerată esențială trebuie tratată cu HNF până când nu mai sunt depistați factori de risc pentru hemoragie. **Grad de recomandare D.**

E.6. Standard. La femeile care nu tolerează HMMM sau HNF, care au reacții cutanate severe la heparine sau cele cu trombocitopenie indusă de heparine curentă sau în antecedente, dar care necesită tratament anticoagulant, se vor administra anticoagulante, cum sunt Danaparoidum* sau Fondaparinuxum sodium. Dozele și managementul acestor anticoagulante vor fi discutate cu hematologul sau specialistul în hemostază și tromboze. **Grad de recomandare D.**

E.7. Standard. Din cauza efectelor adverse asupra fătului, AVK/anticoagulantele indirecte nu trebuie să fie utilizate pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. **Grad de recomandare C.**

E.8. Standard. Medicii trebuie să consilieze femeile care urmează terapie pe termen lung cu antagoniști ai vitaminei K sau cu anticoagulante orale cu acțiune directă despre riscurile fetale ale acestor medicamente. **Punct de bună practică.**

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

E.10. Standard. Pentru femeile care necesită administrarea antagoniștilor vitaminei K pe termen lung, care încearcă să rămână gravide și care sunt candidate pentru substituția cu HMMM, se recomandă efectuarea frecventă a testelor de sarcină și înlocuirea antagoniștilor vitaminei K cu HMMM atunci când survine sarcina. **Grad de recomandare 2C.**

E.11. Standard. Acidum acetylsalicylicum nu este recomandat ca tromboprofilaxie la pacientele obstetricale, dar poate fi necesar la gravidele cu risc moderat sau înalt de preeclampsie. **Grad de recomandare D.**

E.12. Standard. Calcularea dozelor de HMMM se bazează pe greutatea pacientei, exprimată în kg, și nu pe indicele masei corporale (IMC). Pentru calcularea dozei de tromboprofilaxie, se va utiliza greutatea pacientei înainte de sarcină (în kg) sau, dacă aceasta nu se cunoaște, se va utiliza cea mai recentă greutate a ei. **Grad de recomandare B.**

E.13. Standard. Monitorizarea nivelului de anti-Xa nu este necesară pentru femeile care primesc doze profilactice de HMMM. **Grad de recomandare D.**

E.14. Standard. Monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care administrează doze profilactice de HMMM nu trebuie efectuată. Este necesară monitorizarea numărului de trombocite numai la femeile care au fost expuse anterior la HNF. **Grad de recomandare B.**

E.15. Standard. Determinarea actuală a numărului de trombocite trebuie să fie efectuată tuturor gravidelor la internarea în travaliu sau înainte de nașterea prin cezariană. **Grad de recomandare B.**

E.16. Standard. HMMM este contraindicată la femeile cu trombocitopenie indusă de Heparină. **Punct de bună practică.**

E.17. Standard. Gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergie la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante, trebuie tratate cu un anticoagulant alternativ, la recomandarea unui specialist în hemostază. **Grad de recomandare C.**

E.18. Standard. În caz de trombocitopenie ușoară sau moderată (numărul trombocitelor $\geq 50000/\mu\text{L}$), nașterea pe cale vaginală este considerată sigură, iar riscurile de hemoragie sunt mai mici comparativ cu operația cezariană. În caz de trombocitopenie severă (numărul trombocitelor $< 50000/\mu\text{L}$), operația cezariană este de preferat, pentru a evita complicațiile potențiale asociate nașterii vaginale, cum sunt lacerările extinse vaginale sau perineale. Pragul trombocitelor pentru efectuarea anesteziei neuraxiale este de $80 \times 10^9/\text{L}$. **Grad de recomandare C.**

PREFAȚĂ

Tromboza venoasă și tromboembolismul pulmonar reprezintă principala cauză a deceselor materne de etiologie directă, în timpul sarcinii sau în primele șase săptămâni post-partum [48]. Tromboembolismul venos complică 1-2:1000 de sarcini, iar la gravide, riscul relativ al tromboembolismului venos crește de 6-10 ori comparativ cu femeile care nu sunt gravide.

Încă de la începutul sarcinii, sistemul de coagulare al femeii se pregătește pentru a face față hemoragiei în momentul nașterii și, astfel, o hipercoagulabilitate fiziologică este o normalitate pentru toată durata sarcinii. Principalul dezavantaj al acestor modificări este o creștere de șase ori a riscului de TEV, care persistă câteva luni și după naștere.

Sarcina este considerată o stare de hipercoagulare, trombogenă, din cauza stazei venoase, a creșterii factorilor de coagulare și a imobilității relative. Nivelurile plasmatice ale factorilor de coagulare, fibrinogenul, factorul von Willebrand și alți markeri ai generării de trombine se măresc în timpul sarcinii, teoretic pentru a proteja mama de o hemoragie excesivă la naștere [7]. Comprimarea venei cave și a vaselor pelviene de către uterul gravid este un alt factor favorizant.

Multe evenimente de TEV fatal apar în primul trimestru de sarcină. Riscul tromboembolismului venos crește odată cu termenul sarcinii, iar perioada de risc maximal este în preajma nașterii, imediat post-partum și până la 6 săptămâni după naștere. Operația cezariană reprezintă un factor de risc important, dar și femeile care nasc pe cale vaginală sunt expuse acestui risc [44].

Impactul TEV nu se limitează doar la mortalitate. Tromboembolismul venos acut și necesitatea duratei lungi de tratament anticoagulant sunt asociate cu o povară clinică și psihologică semnificativă, în timp ce potențialele sechele pe termen lung, cum ar fi hipertensiunea pulmonară și sindromul post-trombotic, pot avea consecințe pe tot parcursul vieții [54].

Tromboprofilaxia este recunoscută ca o metodă eficientă pentru a reduce incidența trombozei venoase profunde (TVP) și a tromboemboliei pulmonare (TEP), acestea împreună fiind denumite tromboembolism venos (TEV). Asigurarea tromboprofilaxiei este esențială, iar responsabilitatea revine în principal medicului obstetrician-ginecolog.

Pentru că numărul sarcinilor la femeile cu factori de risc suplimentari și patologii subiacente continuă să crească, este esențial ca toți medicii obstetricieni-ginecologi să înțeleagă cum să abordeze tromboprofilaxia la toate etapele sarcinii [55]. Informațiile privind asocierea TEV cu trombofiliile dobândite și ereditare s-au extins foarte mult în ultimele decenii, adăugând un nou nivel de complexitate deciziilor privind tromboprofilaxia. O tromboprofilaxie eficientă reprezintă de fapt un echilibru între eficacitate și siguranță, între necesitatea prevenirii unui eveniment potențial și prețul unui risc crescut de sângerare.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1 Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic

- Sarcină 26 de săptămâni gemelară – bicornică biamniotică. FIV. Primipară la 36 de ani. Obezitate grad I. HTA gestațională (SCOR 4 puncte – inițierea imediată a anticoagulantelor).
- Sarcină 12 săptămâni S3G3. Uter dublu cicatricial după operație cezariană. Obezitate grad II. (Fumătoare) (SCOR 3 puncte – inițierea anticoagulantelor de la 28 de săptămâni).
- Sarcină 19 săptămâni gemelară – bicornică biamniotică. Primipară la 45 de ani. Diabet gestațional. (Inițierea anticoagulantelor în perioada postnatală – 2 factori de risc intermediari).
- Nașterea I prin operație cezariană urgentă la 37 de săptămâni. Preeclampsie severă. Prezentare pelviană. (2 factori de risc, unul intermediar).
- Sarcină 34 de săptămâni gestație SI NI. Tromboză venoasă profundă a membrelor inferioare.
- Nașterea III unică, spontană, în prezentare craniană la termenul de 40-41 de săptămâni a unui nou-născut viu, matur. SIII NIII. Perioada de lăuzie precoce. Boală varicoasă a membrului inferior stâng gr. III. Tromboză segmentară varice gamba stânga. Adaos ponderal patologic. Anemie gr. I.

A.2 Codul bolii (CIM 10)

I 82 – tromboză și embolie venoasă nespecificată

I 80.2 – tromboză venoasă profundă

I26 – embolie pulmonară incluzând tromboza și tromboembolia pulmonară și tromboza venoasă profundă

I26.0 – embolism pulmonar

Z79.01 – utilizare de lungă durată a anticoagulantelor

Z29.0 – măsuri profilactice nespecificate

Z92.1 – istoric personal de utilizare (actuală) pe termen lung de anticoagulate

Proceduri:

1330-1347 – proceduri obstetricale

Y40-Y84 – complicații ale îngrijirilor medicale și chirurgicale

A.3 Utilizatorii:

- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP (medici de familie, medici obstetricieni-ginecologi)
- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMSA (medici obstetricieni-ginecologi, medici cardiologi, medicii hematologi)
- Prestatorii de servicii medicale la nivel de AMS (medici obstetricieni-ginecologi, medici anesteziologi-reanimatologi, medici cardiologi, medici chirurghi vasculari, medicii hematologi)
- Instituțiile de învățământ medical (USMF „Nicolae Testemițanu”, CEMF „Raisa Pacalo”, colegiile de medicină și farmacie / cadre didactice, studenți, medici rezidenți)

Notă. Protocolul poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4 Scopul protocolului:

Asigurarea suportului metodologic profesioniștilor din domeniul sănătății în identificarea femeilor cu risc crescut de tromboembolism venos (TEV) în timpul sarcinii, nașterii și după naștere, și în luarea deciziilor bazate pe dovezi clinice, cu privire la utilizarea tromboprofilaxiei și agenților anticoagulanți.

A.5 Obiectivele protocolului:

1. Reducerea riscului de complicații trombotice ca rezultat al utilizării profilaxiei farmacologice la gravide și lăuze.
2. Creșterea procentului de gravide și lăuze care administrează tromboprofilaxie, prin identificarea timpurie a gravidelor din grupul cu risc crescut de TEV, prin aplicarea procedurii standardizate.
3. Creșterea procentului de gravide și lăuze la care a fost reevaluată schema/doza tromboprofilaxiei luând în considerație factorii de risc suplimentari sau evenimentele care s-au întâmplat pe parcursul sarcinii.
4. Creșterea gradului de siguranță în utilizarea preparatelor antitrombotice, prin calcularea corectă a dozelor pentru fiecare pacientă individual și identificarea momentului optim de inițiere a tratamentului anticoagulant în timpul sarcinii, intrapartum și post-partum.

A.6 Elaborat : 2025

A.7 Revizuire: 2030

A.8 Lista și informațiile de contact ale autorilor:

Prenumele, numele	Funcția, instituția
Olga Cernetchi	- dr. hab. șt. med., prof. univ., șef, Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Irina Sagaidac	- dr. șt. med., conf. univ., Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Corina Cardaniuc	- dr. șt. med., conf. univ., Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Zinaida Sârbu	- dr. șt. med., conf. univ., Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Iurie Dondiuc	- dr. hab. șt. med., conf. univ., Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Uliana Tabuică	- dr. șt. med., conf. univ., Departamentul de Obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Angela-Marian Pavlenco	- dr. șt. med., conf. univ., Departamentul de Obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Corina Iliadi-Tulbure	- dr. șt. med., conf. univ., Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ludmila Stavinskaia	- dr. șt. med., asis. univ., Departamentul de Obstetrică și ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Virginia Șalaru	- dr. șt. med., conf. univ., Catedra de Medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Maria Cemortan	- dr. șt. med., Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți:

Nadejda Diaconu – dr. șt. med, medic cardiolog, conf. cercet., Laboratorul „Tulburări de ritm și urgențe cardiace”, IMSP Institutul de Cardiologie

Viorica Coșpormac – dr. șt. med, conf. uni, Catedra Anesteziologie Reanimatologie nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume
Departamentul de Obstetrică și Ginecologie , USMF „Nicolae Testemițanu”	Olga Cernetchi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef Departament
Comisia științifico-metodică de profil Obstetrică și Ginecologie	Valentin Friptu , dr. hab. șt. med, prof. univ., vice-președinte
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Bacinschi Nicolae , dr. hab. șt.med., prof.univ., șef catedră
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Dragoș Guțu , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Valentin Mustea , director
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

A.9 Definițiile folosite în document

Tromboprofilaxia sau prevenirea trombozei este un tratament medical pentru prevenirea dezvoltării trombozei (cheaguri de sânge în interiorul vaselor de sânge) la persoanele considerate cu risc de a dezvolta tromboză.

Tromboembolismul venos este o afecțiune cu risc ridicat ce poate duce la deces, dacă pacientul nu începe tratamentul anticoagulant adecvat la momentul potrivit. Tromboembolismul venos se referă la două manifestări clinice: tromboza venoasă profundă și tromboembolia pulmonară.

Tromboza venoasă profundă reprezintă obstrucția sistemului venos profund prin trombus, de cele mai multe ori apărut local.

Embolia pulmonară sau tromboembolismul pulmonar se produce atunci când un tromb (cheag de sânge), cel mai frecvent de la nivelul unei vene profunde, se desprinde și migrează la nivelul plămânilor. Aici, din cauza calibrului mic al arterelor pulmonare, trombul obturează, complet sau parțial, vasele pulmonare în care ajunge.

Trombofilia este definită în termeni generali ca o tulburare biologică asociată cu creșterea tendinței de tromboză și TEV (tromboembolism venos). Stările de trombofilie pot fi ereditare (determinate genetic) și dobândite. Testele pentru trombofiliile ereditare se efectuează o dată în viață.

Anticoagulantele sunt medicamente care ajută la diminuarea sau oprirea coagulării sângelui.

A.10 Informația epidemiologică

Incidența TEV variază de la 1 la 2 la 1000, până la 80% atribuindu-se cazurilor de TVP în perioada antepartum și 20% - 25% fiind cazuri de TEP. În schimb, incidența TEP este mult mai mare după naștere, 40% - 60% din toate cazurile de TEP apar în perioada post-partum.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară (medicul de familie, medicul obstetrician-ginecolog, asistenta medicului de familie, asistenta medicală de îngrijiri perinatale)		
Descriere	Motive	Pași
1. Diagnosticul		
Evaluarea factorilor de risc și calcularea gradului de risc al TEV C1.1.	• Calcularea scorului de risc tromboembolic este eficientă în selectarea gravidelor cu risc înalt de dezvoltare a TEV în sarcină și post-partum. Evaluarea precoce a acestui risc și inițierea tromboprolifaxiei sunt extrem de importante, având în vedere riscurile trombotice crescute asociate cu complicațiile din primul trimestru de sarcină. Riscul tromboembolismului venos crește odată cu termenul sarcinii, iar factorii de risc multipli măresc riscul de TEV. În perioada antenatală, riscul de TEV este maxim în al treilea trimestru de sarcină [44]. • Toate femeile trebuie să fie supuse unei evaluări documentate a factorilor de risc pentru TEV la începutul sarcinii sau înainte de sarcină. Grad de recomandare C [44]. • Este necesară o reevaluare a riscului de TEV la fiecare vizită antenatală și în perioada postnatală. Grad de recomandare D [44].	Standard/Obligativ: • Determinarea riscului trombotic se va efectua de către medicul de familie în momentul luării în evidență sau prenatal la vizita de planificare a sarcinii. Caseta 1, Tabelul 1, Anexa 1. Standard A.1. • Evaluarea riscului trombotic se va efectua de către medicul de familie, prin completarea formularului de evaluare a riscului de TEV, cu selectarea gravidelor cu risc înalt de dezvoltare a TEV, la prima vizită antenatală. Casetele 1, 2, Tabelul 1, Anexa 1. Standarde A.1.-A.2., B6. • Determinarea riscului trombotic se va efectua repetat de către medicul obstetrician-ginecolog cu completarea formularului de evaluare a riscului de TEV, <u>la prima vizită antenatală</u>. Casetele 1, 2, 4, 12, 30, Tabelul 1, Anexa 1. Standarde A.1.-A.15. • Referirea gravidelor cu risc de dezvoltare a TEV și, după caz, la medicul hematolog și asigurarea că femeilor le sunt prescrise preparatele medicamentoase în mod corespunzător. Casetele 4, 6. • Referirea gravidelor cu intervenții pe cord în anamneză la un consult al medicului cardiolog/cardiocirurg, imediat după luarea acesteia în evidență. Caseta 13, Standard A.15. • Documentarea evaluărilor pe parcursul sarcinii se va efectua în Fișa personală a gravidei și lăuzei de către specialiștii implicați în cazul clinic, cu specificarea factorilor de risc, prescrierea anticoagulantului, calcularea dozei și a duratei de tromboprolifaxie. Caseta 16. • Prescrierea anticoagulantelor pacientelor cu trombofilii ereditare sau dobândite se va efectua conform Casetelor 7 și 8. Standarde A.8.-A.12. • Tuturor femeilor cu infecție SARS-CoV-2 li se va efectua reevaluarea riscului de TEV în timpul sarcinii. Caseta 11. • Testarea pentru trombofilii ereditare a gravidelor cu un TEV în anamneză și gravidelor cu antecedente de TEV neprovocat sau provocat de estrogeni la o rudă de gradul I a acesteia, înainte de

		vârsta de 50 de ani. Casetele 4, 6, Standard A.7. • Interpretarea rezultatelor testelor la trombofilii ereditare va fi efectuată de către medicul hematolog – C1.1. Casetele 5, 6, 7, 8, Standard A.7. • Pentru femeile care necesită administrarea antagoniștilor vitaminei K pe termen lung, care încearcă să rămână gravide și care sunt candidate pentru substituția cu HMMM, se recomandă efectuarea frecventă a testelor de sarcină și înlocuirea antagoniștilor vitaminei K cu HMMM atunci când survine sarcina. Caseta 27, Standard E.10. • Reevaluarea riscului de TEV repetat în perioada postnatală de către medicul obstetrician-ginecolog. Casetele 16-21, Tabelul 4, Standarde C.1.-C.11.
2. Tratatamentul		
Inițierea și durata profilaxiei trombozelor C1.1.	• HMMM sunt medicamentele de preferat pentru tromboprofilaxie farmacologică în timpul sarcinii și post-partum. Grad de recomandare A [44]. • Acidum acetylsalicylicum nu este recomandat pentru tromboprofilaxie la paciențele obstetricale, deoarece nu are efect asupra incidenței și severității TEV matern [3, 44]. • Calcularea dozelor de HMMM se bazează pe greutatea pacienței, exprimată în kg, și nu pe indicele masei corporale (IMC). Grad de recomandare B [44]. • Pentru paciențele cu insuficiență renală (clearance creatinină <30 ml/min), este preferată heparina nefracționată. Grad de recomandare B [44]. • Se recomandă evaluarea funcției renale înaintea prescrierii antitromboticelor care se elimină pe cale renală, la persoanele cu diabet zaharat și la cele cu risc înalt de sângerare. Grad de recomandare A [3]. • Gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergii la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante trebuie tratate cu un anticoagulant alternativ, la recomandarea unui specialist în hemostază/medic hematolog. Grad de recomandare C [44]. • Conform ACOG [4], pacientelor cu trombofilie cu risc crescut, adică cele cu deficit de antitrombină, cu deficit	Standard/Obligatoriu: • Inițierea și durata tromboprofilaxiei cu HMMM se vor stabili în funcție de factorii de risc identificați. Casetele 1, 2, 3, 30, Tabelul 1, Anexa 1. Standarde A.1.-A.5. • Medicamentele disponibile pentru profilaxie și tratament anticoagulant. Caseta 23. • HMMM se vor utiliza de preferat pentru tromboprofilaxie farmacologică în timpul sarcinii și post-partum. Caseta 24, Standard E.1. • Acidum acetylsalicylicum nu este recomandat pentru tromboprofilaxie la paciențele obstetricale, dar este necesar la gravidele cu risc moderat sau înalt de preeclampsie. Caseta 28, Standard E.11. • La orice femeie gravidă cu 4 sau mai multe puncte acumulate din lista de factori de risc specificați în Anexa 1 și în Tabelul 1, va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM pe toată perioada antenatală și prelungită timp de 6 săptămâni postnatal. Caseta 3, Standard A.3. • La orice femeie cu 3 puncte acumulate din lista de factori de risc specificați în Anexa 1 și în Tabelul 1, va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM începând cu 28 de săptămâni de sarcină și timp de 6 săptămâni postnatal. Standard A.4. • La orice femeie cu 2 puncte acumulate din lista de factori de risc specificați în Anexa 1 și în Tabelul 1 (altele decât TEV sau trombofilie în antecedente), tromboprofilaxia cu HMMM va fi administrată timp de cel puțin 10 zile post-partum. Standard C.3.

	de proteină S și de proteină C și cu mutația factorului V homozigot trebuie instituit tratamentul anticoagulant în doză profilactică [21]. RCOG recomandă ca pacienților cu istoric de tromboembolism venos și deficit de antitrombină să li se prescrie anticoagulante în doze profilactice atât pe parcursul sarcinii cât și în perioada de lehoz [44]. • La paciențele cu SAF și antecedente de tromboză venoasă sau arterială, li se recomandă în timpul sarcinii Acidul acetylsalicylicum în minidoze (150 mg pe zi) concomitent cu HMMM în doze profilactice. Grad de recomandare A [49]. • Pacienților cu SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, li se recomandă supraveghere clinică și Acidul acetylsalicylicum în minidoze combinată cu HMMM doză profilactică, în cazuri de insuficiență placentară recurentă, vasculopatie și/sau patologie placentară trombotică. Post-partum, timp de 6 săptămâni, se va asocia Acidul acetylsalicylicum în minidoze cu HMMM în doză profilactică. Grad de recomandare B [44]. • Din cauza efectelor adverse asupra fătului, AVK/ anticoagulante indirecte nu trebuie să fie utilizați/te pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. Grad de recomandare C [44].	• Utilizarea ciorapilor compresivi, în sarcină și după naștere tuturor femeilor care au contraindicație pentru HMMM sau celor care călătoresc pe o durată mai mare de 4 h. Casetele 9, 22, Standarde D.1, D.2. • Medicul obstetrician-ginecolog va alege anticoagulantul, va prescrie doza și perioada de administrare a acestuia (cu notare în Fișa personală a gravidei și lăuzei, în extrasul 024e – după caz). Standard E.2. Caseta 29 • Tromboprofilaxia post-partum trebuie continuată timp de 6 săptămâni la femeile cu risc ridicat și timp de 10 zile la femeile cu risc intermediar. Tabelul 4, Anexa 2, Caseta 21, Standard C.9. • Se va evalua funcția renală înaintea prescrierii tromboprofilaxiei cu HMMM, la gravidele cu diabet zaharat și la cele cu risc înalt de sângerare. Caseta 24, Standard E.3. • Pentru gravidele cu risc identificat de sângerare, se va discuta despre echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză cu medicul hematolog. Caseta 2. • Pentru gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergii la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante, medicul hematolog va decide anticoagulantul, doza și durata de administrare a acestuia. Caseta 32, Standarde E.16.- E.18. • Pacienților cu trombofilii cu risc scăzut nu li se va prescrie tromboprofilaxie, ci doar supraveghere și monitorizarea sarcinii. Casetele 6, 7, 8. • La paciențele cu SAF și antecedente de tromboză venoasă sau arterială și la paciențele cu SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, se va administra în timpul sarcinii Acidul acetylsalicylicum în minidoze (150 mg pe zi) concomitent cu HMMM în doze profilactice. Caseta 7, Standard A.9. • AVK/Anticoagulante indirecte nu trebuie să fie utilizați pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. Caseta 27, Standard E.7. • La femeile gravide, se va evita utilizarea inhibitorilor orali direcți ai trombinei și ai factorului Xa. Caseta 27, Standard E.9.
3. Supravegherea		
Supravegherea	• O reevaluare a riscului pentru TEV este necesară și trebuie să fie efectuată pe toată perioada antenatală și în perioada postnatală. Grad de recomandare D [44].	Standard/Obligatoriu: • Reevaluarea riscului se va efectua continuu de către medicul de familie și medicul obstetrician-ginecolog pe toată perioada

	• Nu este necesară monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, în cazul pacientelor care administrează doze profilactice (utilizând D-dimerii, protrombina, INR). Cu excepția situațiilor: obezitate (IMC > 30 kg/m²), femeii cu risc crescut de sângerare. Grad de recomandare D. [44] • Monitorizarea nivelului de anti-Xa nu este necesară pentru femeile care primesc doze profilactice de HMMM. Grad de recomandare D [44]. • Monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care administrează doze profilactice de HMMM nu trebuie efectuată. Grad de recomandare B [44]. • Este necesară monitorizarea numărului de trombocite numai la femeile care au fost expuse anterior la HNF. Grad de recomandare B [44].	antenatală (la fiecare vizită) și post-partum Casetele 1, 2, 3. Tabelul 1. Anexa 1. Standard A.3. • Medicul de familie va monitoriza administrarea în perioada postnatală a anticoagulantelor. • Nu se va efectua monitorizarea de rutină a nivelului D-dimerilor, protrombină și INR la pacientele care administrează doze profilactice de HMMM, cu excepția femeilor cu obezitate (IMC > 30 kg/m²) și a femeilor cu risc crescut de sângerare. Caseta 31. Standarde E.15.-E.17. • Nu se va efectua monitorizarea de rutină a nivelului de anti-Xa la femeile care primesc doze profilactice de HMMM. Caseta 31, Standard E.13. • Nu se va efectua monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care administrează doze profilactice de HMMM. Caseta 31. Standarde E.15.-E.17. • Pe parcursul supravegherii gravidele cu risc de dezvoltare a TEV, inclusiv cele ce administrează anticoagulante, vor fi referite la medicul hematolog/cardiolog/cardiochirurg, ori de câte ori va fi nevoie. Casetele 2, 4, 13.
4. Consilierea		
Consilierea	• Sarcina este considerată o stare de hipercoagulare, trombogenă, din cauza stazei venoase, a creșterii factorilor de coagulare și a imobilității relative [7]. • Riscul tromboembolismului venos crește odată cu termenul sarcinii, iar perioada de risc maximal este în preajma nașterii, post-partum imediat și până la 6 săptămâni după naștere [7]. • Femeilor cu factori de risc suplimentari pentru TEV și patologii subiacente (ex: TEV în anamneză) trebuie să li se ofere consiliere înainte de sarcină sau la prima vizită antenatală și să li se facă un plan individualizat pentru tromboprolaxia în timpul sarcinii. • Din cauza efectelor adverse asupra fătului, antagoniștii vitaminei K nu trebuie să fie utilizați pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. Grad de recomandare C. • Warfarinum trebuie evitat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesară, de ex. în cazul femeilor cu valve cardiace metalice. Gradul de	Standard/Obligatoriu: • Informarea gravidelor cu factori de risc suplimentari despre riscul de dezvoltare a TEV în timpul sarcinii sau post-partum. Caseta 1, Tabelul 1 și Tabelul 4. • Informarea gravidelor cu risc de dezvoltare a TEV despre necesitatea reevaluării de către medicul obstetrician-ginecolog și medicul hematolog. Caseta 1. • Informarea gravidelor cu TEV în antecedente despre necesitatea reevaluării cât mai curând posibil de către un medic hematolog. Caseta 2. • Informarea gravidelor cu intervenții pe cord în anamneză despre necesitatea reevaluării de către medicul cardiolog/cardiochirurg, imediat după luarea în evidență. Caseta 13, Standard A.15. • Informarea gravidelor care administrează HMMM în perioada sarcinii despre faptul că, dacă au o sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul, nu trebuie să mai injecteze HMMM. Caseta 14. Standard B1. • Consilierea femeilor care urmează terapie pe termen lung cu antagoniști ai vitaminei K sau anticoagulante orale cu acțiune directă

	recomandare: B. [44].	despre riscurile fetale ale acestor medicamente (hemoragii intraventriculare, cefalohematom). Caseta 27, Standard E.8.
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator (medicul obstetrician-ginecolog, medicul hematolog)		
Diagnostic		
Evaluarea factorilor de risc și calcularea gradului de risc al TEV C1.1.	• Toate femeile trebuie să fie supuse unei evaluări documentate a factorilor de risc pentru TEV la începutul sarcinii sau înainte de sarcină. Grad de recomandare C [44]. • Evaluarea precoce a riscului și inițierea tromboprofilaxiei sunt extrem de importante, luând în considerație riscurile trombotice crescute asociate cu complicațiile din primul trimestru de sarcină. Riscul tromboembolismului venos crește odată cu termenul sarcinii, iar factorii de risc multipli măresc riscul de TEV. În perioada antenatală, riscul de TEV este maxim în al treilea trimestru de sarcină [44]. • RCOG consideră vârsta mai mare de 35 de ani ca factor de risc trombotic antenatal și post-partum. Nivel de dovezi 2+ [44]. • Este necesară o reevaluare a riscului TEV la fiecare vizită în perioada antenatală și în perioada postnatală. Grad de recomandare D [44]. • Luând în considerare ultimele studii, pacienților cu trombofilii cu risc scăzut NU li se va prescrie tromboprofilaxie, ci doar supraveghere și monitorizarea sarcinii [4, 21]. • RCOG recomandă interpretarea rezultatelor testelor pentru trombofilii ereditare de către un clinician cu expertiză specifică (medic hematolog) [44]. • Utilizarea ACOD la femeile însărcinate și la femeile care încearcă să rămână însărcinate este în prezent contraindicată din cauza efectelor adverse asupra embrionului și fătului [3].	Standard/Obligativ: • Aprecierea riscului trombotic de către medicul obstetrician-ginecolog la prima vizită antenatală sau prenatal la vizita de planificare a sarcinii. Caseta 1, Tabelul 1, Anexa 1. Standard A.1. • Evaluarea riscului trombotic prin completarea formularului de evaluare a riscului de TEV și selectarea gravidelor cu risc înalt de dezvoltare a TEV. Casetele 1, 2, Tabelul 1, Anexa 1. • Documentarea evaluărilor în Fișa personală a gravidei și lăuzei/Formularul nr. 111/e, cu specificarea factorilor de risc, prescrierea anticoagulantului, indicarea dozei și a duratei de tromboprofilaxie (C.1.1). Casetele 1, 2, 24, Tabelul 1, Anexa 1. Standarde A.1.-A.2, E.2. • Referirea gravidei către medicul hematolog, dacă consultul nu a fost efectuat anterior. Caseta 2. (C.1.1) • Referirea gravidei cu intervenții pe cord în anamneză către medicul cardiolog/cardiocirurg, dacă consultul nu a fost efectuat anterior. Caseta 13. • Reevaluarea riscului TEV în perioada postnatală. Casetele 16-21, Tabelul 4. Standarde C.1.-C.11. • Documentarea rezultatelor evaluărilor în Fișa personală a gravidei și lăuzei/Formularul nr. 111/e, cu specificarea factorilor de risc, prescrierea anticoagulantului, indicarea dozei și a duratei de tromboprofilaxie. Caseta 16. • Prescrierea anticoagulantelor gravidelor cu trombofilii ereditare sau dobândite. Casetele 7- 8. Standarde A.8.-A.12. • Testarea pentru trombofilii ereditare a gravidelor cu anamneză ce denotă un TEV în trecut și gravidelor cu antecedente de TEV neprovocat sau provocat de estrogeni la o rudă de gradul I a acesteia, înainte de vârsta de 50 de ani. Testarea pentru trombofilii se va efectua dacă o rudă de gradul I a gravidei are trombofilie cunoscută. Casetele 4, 6. Standard A.7. • Interpretarea rezultatelor testelor la trombofilii ereditare de către medicul hematolog (C.1.1.). Casetele 5, 6, 7, 8. Standard A.7. • Pentru femeile care necesită administrarea antagoniștilor vitaminei K pe termen lung, care încearcă să rămână gravide și care sunt

		candidate pentru substituția cu HMMM, se recomandă efectuarea frecventă a testelor de sarcină și înlocuirea antagoniștilor vitaminei K cu HMMM atunci când survine sarcina. Caseta 27. Standard E.10.
Tratament		
Inițierea și durata profilaxiei trombozelor C1.1.	• HGMM sunt medicamentele de preferat pentru tromboprofilaxie farmacologică în timpul sarcinii și în post-partum. Gradul de recomandare A. • Acidul acetylsalicylicum nu este recomandat ca tromboprofilaxie la pacientele obstetricale, deoarece nu are efect asupra incidenței și severității TEV matern [3, 44]. • La orice femeie gravidă cu factori de risc indicați în Anexa I și Tabelul 1, (cu excepția gravidelor cu TEV în antecedente), va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM. Gradul de recomandare D [44]. • Femeilor cu factori de risc (cu excepția gravidelor cu TEV în antecedente), se recomandă tromboprofilaxie cu HMMM pe toată perioada sarcinii dacă există patru sau mai mulți factori de risc, inițierea tromboprofilaxiei de la 28 de săptămâni dacă există trei factori de risc și tromboprofilaxie în perioada postnatală dacă sunt prezenți doar doi factori de risc. • Calcularea dozelor de HMMM se bazează pe greutatea pacientei, exprimată în kg, și nu pe indicele masei corporale (IMC). Grad de recomandare B [44]. • Pentru pacientele cu insuficiență renală (clearance creatinină <30 ml/min), este preferată heparina nefracționată. Grad de recomandare B [44]. • Se recomandă evaluarea funcției renale înaintea prescrierii antitromboticelor care se elimină pe cale renală, la persoanele cu diabet zaharat și la cele cu risc înalt de sângerare. Grad de recomandare A [3]. • Gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergii la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante trebuie tratate cu un anticoagulant alternativ, la recomandarea unui specialist în hemostază/medic hematolog. Grad de recomandare C [44].	Standard/Obligatoriu: • Inițierea și durata tromboprofilaxiei cu HMMM se vor stabili în funcție de factorii de risc identificați. Casetele 1, 2, 3, 12, 30, Tabelul 1, Anexa 1. Standarde A.1.-A.15. • Medicamentele disponibile pentru profilaxie și tratament anticoagulant. Caseta 23. • HMMM se vor utiliza de preferat pentru tromboprofilaxie farmacologică în timpul sarcinii, intrapartum și în post-partum. Caseta 24, Standard E.1. • Acidum acetylsalicylicum nu este recomandat ca tromboprofilaxie la pacientele obstetricale, dar este necesar la gravidele cu risc moderat sau înalt de preeclampsie. Caseta 28, Standard E.11. • La orice gravidă cu patru sau mai mulți factori de risc indicați în Anexa I și în Tabelul 1, va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM pe toată perioada antenatală și prelungită timp de 6 săptămâni postnatal. Caseta 3, Standard A.3. • La orice femeie cu trei factori de risc specificați în Anexa I și în Tabelul 1 va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM începând cu 28 de săptămâni și timp de 6 săptămâni postnatal. Este necesară o reevaluare a riscului TEV în perioada postnatală. Standard A.4. • La orice femeie cu doi factori de risc specificați în Anexa I și Tabelul 1 (altele decât TEV sau trombofilie în antecedente), tromboprofilaxia cu HMMM va fi administrată timp de cel puțin 10 zile post-partum. Standard A.5. • Medicul obstetrician-ginecolog va alege anticoagulantul, va indica doza și perioada de administrare a acestuia (notare în fișa de ambulator a gravidei, în fișa de staționar, în extrasul 024e – după caz). Standard E.2. • Pentru calcularea dozei de tromboprofilaxie, se va utiliza greutatea pacientei înainte de sarcină (în kg) sau, dacă aceasta nu se cunoaște, se va utiliza cea mai recentă greutate. Caseta 29, Standard E.12. • Prescrierea anticoagulantelor pacientelor cu trombofilii ereditare sau dobândite se va efectua conform Casetelor 7 și 8. Standard A.8.-A.12.

	• Pacientelor cu trombofilie cu risc crescut, adică cele cu homozigoția mutației genei protrombină G20210A, heterozigoția pentru factorul V Leiden combinat cu mutația protrombină G20210A, deficit de proteină C sau proteină S, deficitul de Antitrombină, Sindromul Antifosfolipidic trebuie instituit tratamentul anticoagulant în doză profilactică. Gradul de recomandare C,D [21] • La pacientele cu SAF și antecedente de tromboză venoasă sau arterială, se recomandă în timpul sarcinii Acidul acetylsalicylicum în minidoze (150 mg pe zi) concomitent cu HMMM în doze profilactice. Grad de recomandare A, [49]. • Pacientelor cu SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, se recomandă supraveghere clinică și Acidul acetylsalicylicum în minidoze combinat cu HMMM doză profilactică, în cazuri de insuficiență placentară recurentă, vasculopatie și/sau patologie placentară trombotică. Post-partum timp de 6 săptămâni se va asocia Acidul acetylsalicylicum în minidoze cu HMMM în doză profilactică. Grad de recomandare B [44]. • Din cauza efectelor adverse asupra fătului, antagoniștii vitaminei K nu trebuie utilizați pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. Grad de recomandare C [44]. • Femeile gravide care nu tolerează HMMM sau HNF, pot utiliza Fondaparinuxum sodium care este o alternativă acceptată la HNF și HMMM.	• Tromboprofilaxia post-partum va fi continuată timp de 6 săptămâni la femeile cu risc ridicat și timp de 10 zile la femeile cu risc intermediar. Tabelul 4, Anexa 2, Caseta 21, Standard C.9. • Se va evalua funcția renală înaintea prescrierii tromboprofilaxiei cu HMMM, la persoane cu diabet zaharat și cele cu risc înalt de sângerare. Caseta 24, Standard E3. • Pentru pacientele cu risc identificat de sângerare, se va discuta despre echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză cu medicul hematolog. Caseta 2. • Utilizarea ciorapilor compresivi aplicați corespunzător, este recomandată în sarcină și după naștere tuturor femeilor care au contraindicație pentru HMMM sau celor care călătoresc pe o durată mai mare de 4 ore. Casetele 9, 22. Standard A.15., D.1, D.2. • Pentru gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergii la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante, medicul hematolog va decide anticoagulantul, doza lui și perioada de administrare a acestuia. Caseta 32, Standarde E.16.-E.18. • Pacientelor cu trombofilii cu risc scăzut nu li se va prescrie tromboprofilaxie, ci doar supraveghere și monitorizarea sarcinii. Casetele 6, 7, 8. • La pacientele cu SAF și antecedente de tromboză venoasă sau arterială și la pacientele cu SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, se va administra în timpul sarcinii Acidul acetylsalicylicum în minidoze (150 mg pe zi) concomitent cu HMMM în doze profilactice. Caseta 7, Standard A.9. • La femeile cu risc crescut de hemoragie sau tromboză tromboprofilaxia va fi efectuată conform Casetei 25, Standarde E.4., E.5. • La gravidele care nu tolerează HMMM sau HNF, care au reacții cutanate severe la heparine, sau cele cu trombocitopenie indusă de heparine curente sau în antecedente, dar care necesită tratament anticoagulant, se vor administra anticoagulante, cum sunt Danaparoidum* sau Fondaparinuxum sodium. Caseta 26, Standard E.6.
Supraveghere		
Supravegherea	• O reevaluare a riscului pentru TEV este necesară și trebuie să fie efectuată pe toată perioada antenatală și în perioada postnatală. Grad de recomandare D [44].	Standard/Obligatoriu: • Reevaluarea riscului se va efectua continuu de către medicul obstetrician-ginecolog la fiecare vizită antenatală și post-partum.

	• Nu este necesară monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, în cazul pacientelor care administrează doze profilactice (utilizând D-dimerii, protrombina, INR). Cu excepția situațiilor: Obezitate (IMC > 30 kg/m²), Femei cu risc crescut de sângerare. • Monitorizarea nivelului de anti-Xa nu este necesară pentru femeile care primesc doze profilactice de HMMM. Grad de recomandare D [44]. • Monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care administrează doze profilactice de HMMM nu trebuie efectuată. Grad de recomandare B [44]. • Este necesară monitorizarea numărului de trombocite numai la femeile care au fost expuse anterior la HNF. Grad de recomandare B [44]. • HNF poate fi considerată o alternativă bună pentru trombotprofilaxie atunci când HMMM nu poate fi utilizată sau dacă HNF are avantaje clare față de HMMM, de exemplu, la femeile cu risc crescut de complicații hemoragice sau la femeile cu insuficiență renală severă, la femeile cu TEV acut după a 36-a săptămână de gestație sau la femeile suspectate de a avea EP masivă [61, 51].	Casetele 1, 2, 3, Tabelul 1, Anexa 1. Standard A.3. • Nu se va efectua monitorizarea de rutină a nivelului D-dimerilor, protrombină și INR la pacientele care administrează doze profilactice de HMMM, cu excepția femeilor cu obezitate (IMC > 30 kg/m²) și a femeilor cu risc crescut de sângerare. Caseta 31. Standarde E.15.-E.17. • Nu se va efectua monitorizarea de rutină a nivelului de anti-Xa la femeile care primesc doze profilactice de HMMM. Caseta 31. Standarde E.15.-E.17. • Nu se va efectua monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care administrează doze profilactice de HMMM Caseta 31. Standarde E.15.-E.17. • Pentru pacientele cu risc identificat de sângerare, care necesită trombotprofilaxie în sarcină, se va discuta despre echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză cu un hematolog specializat în tromboză la gravide. Caseta 2.
Consilierea		
Consilierea	• Sarcina este considerată o stare de hipercoagulare, trombogenă, din cauza stazei venoase, a creșterii factorilor de coagulare și a imobilității relative [7]. Riscul tromboembolismului venos crește odată cu termenul sarcinii, iar perioada de risc maximal este în preajma nașterii, post-partum imediat și până la 6 săptămâni după naștere [7]. • Femeilor cu factori de risc suplimentari pentru TEV și patologii subiacente (ex: TEV în anamneză) trebuie să li se ofere consiliere înainte de sarcină sau la prima vizită antenatală și să li se facă un plan individualizat pentru trombotprofilaxie în timpul sarcinii. • Din cauza efectelor adverse asupra fătului, AVK/anticoagulatele indirecte nu trebuie să fie utilizați pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. Grad de recomandare C. Warfarinum trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în	Standard/Obligatoriu: • Informarea femeilor cu factori de risc suplimentari despre riscul de dezvoltare a TEV în timpul sarcinii sau post-partum. Caseta 1, Tabelul 1, Tabelul 4. • Informarea gravidelor cu TEV în antecedente despre necesitatea reevaluării cât mai curând posibil de către un medic hematolog, dacă consultul nu a fost efectuat anterior Caseta 2. • Informarea gravidelor cu intervenții pe cord în anamneză despre necesitatea reevaluării de către medicul cardiolog/cardiocirurg, imediat după luarea în evidență. Caseta 13, Standard A.15. • Informarea și avertizarea gravidelor care administrează HMMM în perioada sarcinii despre faptul că, dacă au o sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul, nu trebuie să mai injecteze HMMM. Caseta 14, Standard B.1. • Consilierea femeilor care administrează terapie pe termen lung cu antagoniști ai vitaminei K sau anticoagulate orale cu acțiune directă despre riscurile fetale ale acestor medicamente (hemoragii

	care este absolut necesară, de ex. femeile cu valve cardiace metalice. Grad de recomandare B [44].	intraventriculare, cefalohematom). Caseta 27, Standard E.8.
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească (centru perinatal/maternitate)		
Diagnostic		
Evaluarea factorilor de risc și calcularea gradului de risc al TEV C.1.1.	• Riscul de TEV crește odată cu vârsta gestațională, atingând un maxim imediat după naștere. Riscul relativ post-partum este de cinci ori mai mare în comparație cu riscul antepartum de TEV. O analiză sistematică a constatat că riscul de TEV post-partum a oscilat de la 21 până la 84 de ori față de starea inițială non-gravidă, iar riscul absolut a atins vârful în primele 3 săptămâni post-partum (421 la 100000 de persoane-ani; risc crescut de 22 de ori) [44]. • Evaluarea riscului pentru TEV trebuie repetată, dacă femeia este internată din orice motiv sau dezvoltă alte probleme intercurrente. Grad de recomandare C [44]. • La orice femeie gravidă cu factori de risc indicați în Anexa I și în Tabelul 1, (cu excepția gravidelor cu TEV în antecedente), va fi inițiată trombotprofilaxia cu HMMM. Grad de recomandare D [44]. • RCOG consideră vârsta mai mare de 35 de ani ca factor de risc trombotic antenatal și post-partum. Nivel de dovezi 2+ [44]. • Luând în considerare ultimele studii, pacienților trombofilii cu risc scăzut NU li se va indica trombotprofilaxie, ci doar supraveghere și monitorizarea sarcinii [4, 21]. • Pacienților cu trombofilie cu risc crescut, adică cele cu deficit de antitrombină, deficit de proteină S, deficit de proteină C și mutația factorului V homozigot trebuie instituit tratamentul anticoagulant în doză profilactică. Grade de recomandare C, D [21]. • Femeilor cu factori de risc (cu excepția gravidelor cu TEV în antecedente), li se recomandă trombotprofilaxie cu HMMM pe toată perioada sarcinii dacă există patru sau mai mulți factori de risc, inițierea trombotprofilaxiei de la 28 de săptămâni dacă există trei factori de risc și trombotprofilaxie în perioada postnatală dacă sunt prezenți doar doi factori de risc.	Standard/Obligatoriu: • În cazul pacientelor spitalizate pe parcursul sarcinii în secțiile Patologie a sarcinii/ Urgențe obstetricale, riscul va fi evaluat și documentat în Fișa obstetricală. Casetele 1, 2, 4, 12, 30, Tabelul 1, Anexa 1. Standarde A.1.-A.15. • Pentru fiecare spitalizare scorul/riscul va fi revizuit de către medicul obstetrician-ginecolog. Caseta 1. • Evaluarea individuală a riscului trombotic antenatal se va efectua conform Algoritmului - Evaluarea și managementul riscului de trombotprofilaxie în obstetrică. Caseta 1, Tabelul 1, Anexa 1. Standard A.1. • Riscul de TEV va fi reevaluat suplimentar tuturor femeilor imediat după naștere, iar scorul va fi documentat în Fișa obstetricală. Casetele 16-21, Tabelul 4. Standarde C.1.-C.11. • Prescrierea anticoagulantelor pacientelor cu trombofilii ereditare sau dobândite se va efectua conform Casetelor 7 și 8. Standarde A.8.-A.12. • Evaluarea suplimentară a riscului de TEV după naștere va fi efectuată cu ajutorul Algoritmului - Evaluarea riscului de TEV în perioada postnatală (Tabelul 4, Anexa 2), având în vedere factorii de risc prezenți și modalitatea prin care a născut. Această evaluare este responsabilitatea medicului obstetrician-ginecolog din Secția Obstetricală Lăuzie. Casetele 16-21, Tabelul 4. Standarde C.1.-C.11. • În cazul în care pacienta se află în secția ATI, evaluarea se efectuează în comun cu medicul reanimatolog (C.1.1.). Caseta 17. • Evaluarea riscului de TEV va fi efectuată la fiecare femeie cel puțin o dată după naștere și înainte de externare. Caseta 21, Standard C.8. • Organizarea consultului medicul hematolog pentru gravidele cu risc de dezvoltare a TEV în sarcină. Caseta 2. (C.1.1) • Organizarea consultului de către medicul cardiolog/cardiochirurg pentru gravidele cu intervenții pe cord în anamneză. Caseta 13. • Femeile cu trombofilie vor fi clasificate în funcție de nivelul de risc asociat cu trombofilia lor, cât și în funcție de prezența sau absența antecedentelor familiale sau a altor factori de risc asociați. Caseta

	• Evaluarea riscului pentru TEV trebuie repetată intrapartum și imediat post-partum. Grad de recomandare C [44]. • Evaluarea riscului de TEV trebuie efectuată la fiecare femeie cel puțin o dată după naștere și înainte de externare cu prescrierea și administrarea HMMM (de sine stătător) în comunitate, acolo unde este necesar. Punct de bună practică [44]. • După naștere, trebuie să fie efectuată o evaluare a factorilor de risc în urma dezvoltării oricăror complicații, cum ar fi HPP secundară, preeclampsie postnatală, infecție sau imobilitate crescută [54]. • Femeile cu trombofilie fără TEV în anamneză trebuie să fie stratificate atât în funcție de nivelul de risc asociat cu trombofilia lor, cât și de prezența sau absența antecedentelor familiale sau a altor factori de risc asociați. Grad de recomandare C [44].	19, Standard C.5.
Tratament		
Tromboprofilaxia C.1.1.	• Heparinele cu masă moleculară mică sunt medicamentele de preferat pentru tromboprofilaxie farmacologică în timpul sarcinii și în post-partum, cu excepția pacienților cu trombocitopenie indusă de Heparină sau a pacienților cu insuficiență renală. Grade de recomandare A, B [44]. Pentru pacientele cu insuficiență renală, este indicată heparina nefracționată [3, 35, 44, 53]. • La orice femeie gravidă cu factori de risc indicați în Anexa I și Tabelul 1 (cu excepția gravidelor cu TEV în antecedente), va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM. Grad de recomandare D [44]. • Pentru toate femeile care necesită HMMM, trebuie să se evite orice întârziere în administrare. • Pacienților cu trombofilie cu risc crescut, adică cele cu homozigoția mutației genei protrombină G20210A, heterozigoția pentru factorul V Leiden combinat cu mutația protrombină G20210A, deficit de proteină C sau proteină S, deficitul de Antitrombină, Sindromul Antifosfolipidic trebuie instituit tratamentul anticoagulant în doză profilactică. Grade de recomandare C, D [21].	Standard/Obligativ: • Medicamentele disponibile pentru profilaxie și tratament anticoagulant. Caseta 23. • HMMM se vor utiliza de preferat pentru tromboprofilaxie farmacologică în timpul sarcinii, intrapartum și post-partum. Caseta 24, Standard E.1. • Pentru calcularea dozei de tromboprofilaxie se va utiliza greutatea pacientei înainte de sarcină (în kg) sau, dacă aceasta nu se cunoaște, se va utiliza cea mai recentă greutate a ei. Caseta 29. Standarde E.2, E.12. • În secția de patologie a sarcinii, femeilor cu factori de risc (cu excepția gravidelor cu TEV în antecedente), se va indica tromboprofilaxie cu HMMM pe toată perioada sarcinii dacă există patru sau mai mulți factori de risc, se va iniția tromboprofilaxia de la 28 săptămâni dacă există trei factori de risc și se va indica tromboprofilaxie în perioada postnatală dacă sunt prezenți doar doi factori de risc. Tabelul 1, Anexa 1, Caseta 3, Standarde A.3.-A.5. • Prescrierea anticoagulantelor pacienților cu trombofilii ereditare sau dobândite se va efectua conform Casetelor 7 și 8. Standarde A.8.-A.12, C.12 • Pentru gravidele cu risc identificat de sângerare, care necesită

•Calcularea dozelor de HMMM se bazează pe greutatea pacientei, exprimată în kg, și nu pe indicele masei corporale (IMC). Grad de recomandare B [44]. •În perioada intranatală, principala problemă este riscul de complicații hemoragice la utilizarea trombotprofilaxiei farmacologice. În cazul unei nașteri planificate, dozele profilactice de HMMM trebuie anulate cu cel puțin 12 ore înainte de naștere și pot fi reluate la cel puțin 4-6 ore după naștere, dacă nu există riscul de sângerare (dacă riscul de sângerare este mare, conduita va fi individualizată) [31]. •În timpul nașterii operative, anestezia regională (epidurală, spinală, combinată spino-epidurală) este utilizată în prezent în 70-90% din cazuri, iar pentru a preveni o complicație atât de gravă precum hematumul epidural este necesar să se respecte cu strictețe intervalele de timp dintre administrarea anticoagulantelor și efectuarea anesteziei regionale și a îndepărtarea cateterului din spațiul epidural (Tabelul 3). •În cazul în care este planificată inducerea travaliului sau nașterea, HMMM este de obicei întreruptă cu 24 de ore înainte. Ar trebui făcut un plan cu echipa obstetrică, echilibrând riscul de hemoragie din anticoagularea continuă și riscul survenirii unui episod tromboembolic. •Trombotprofilaxia trebuie continuată timp de 6 săptămâni la femeile cu risc ridicat și timp de 10 zile la femeile cu risc intermediar. Grad de recomandare B [44]. •La femeile care au factori de risc suplimentari persistenți (care durează mai mult de 10 zile post-partum), cum ar fi internarea prelungită, infecția plăgii sau intervenția chirurgicală în puerperiu, trombotprofilaxia trebuie prelungită până la 6 săptămâni sau până când factorii de risc suplimentari nu mai sunt prezenți Grad de recomandare C [44]. Factorii de risc suplimentari relevanți pentru trombotprofilaxia post-partum includ travaliul prelungit, imobilitatea, infecția, hemoragia și transfuzia de sânge [34, 50]. •Femeile cu obezitate de gradul 3 (IMC mai mare sau egal cu 40 kg/m²), chiar și în lipsa altor factori de risc, trebuie să urmeze trombotprofilaxie cu HMMM în doze adecvate	trombotprofilaxie în sarcină, se va discuta despre echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză cu un hematolog. Caseta 2. • Femeile care primesc HMMM antenatal și care au programată operația cezariană electivă vor administra o doză trombotprofilactică de HMMM în ziua anterioară nașterii, iar în ziua intervenției, orice doză de dimineață va fi omisă. Caseta 14, Standard B.1. • Prima doză trombotprofilactică de HMMM trebuie administrată la cel puțin 4-6 ore după nașterea vaginală sau între 6-12 ore după nașterea operativă sau după operația cezariană și la cel puțin 4-6 ore după analgezia regională. Caseta 15. Standard B.2. • Femeile cu risc crescut de hemoragie antepartum sau post-partum, coagulopatie, hematom progresiv al plăgii, suspexie de sângerare intraabdominală vor fi gestionate cu ciorapi compresivi sau dispozitive de compresie pneumatică intermitentă. De asemenea, poate fi administrată heparina nefracționată conform Tabelului 5. Standard B.3. • Tehnicile anestezice regionale vor fi evitate cel puțin 12 ore după doza profilactică anterioară de HMMM. Standard B.6. • HMMM nu se vor administra timp de cel puțin 4-6 ore după utilizarea rahianesteziei sau după ce cateterul epidural a fost îndepărtat, iar cateterul nu va fi îndepărtat în decurs de 12 ore de la ultima administrare. Standard B.6. Analgezia regională poate fi efectuată numai după o discuție cu un anestezist senior, în conformitate cu protocoalele anestezice obstetricale locale. Caseta 15. • La pacientele cărora li se administrează/li se vor administra doze terapeutice de HMMM, se va efectua drenarea plăgii (drenuri abdominale și teaca mușchilor drepti abdominali) la operația cezariană, iar incizia cutanată va fi închisă cu suturi discontinui, pentru a permite drenajul oricărui hematom. Standard B.5. • Dacă o femeie dezvoltă o problemă hemoragică în timpul tratamentului cu HMMM, acesta va fi oprit și va fi solicitat consultul unui specialist în hematologie. Standard B.4. • În perioada post-partum, medicul obstetrician- ginecolog va ține cont de tipul de anticoagulant prescris anterior, de factorii de risc din perioada antenatală (TEV în anamneză, trombofilii, obezitate) și factori de risc suplimentari pentru TEV din timpul travaliului, pentru a prescrie tratamentul anticoagulant. Casetele 16-21. Standarde C.1.-C.8.
--	---

	greutății lor timp de 10 zile după naștere. Grad de recomandare D [44]. • Riscul de TEV asociat cu operația cezariană este mai mare față de cel asociat cu nașterea vaginală. Cezariana de urgență, înțeleasă ca o operație cezariană neprogramată sau neplanificată, este asociată cu un risc de două ori mai mare de TEV comparativ cu operația cezariană planificată. În cazul unei operații cezariene neprogramate, riscul de TEV îl depășește de patru ori pe cel în caz de naștere vaginală (Nivelul de dovezi 2++ RCOG) [26]. • Femeile cu TEV în antecedente au un risc crescut de recidivă în timpul sarcinii și post-partum, cu rate raportate de recurență de 2-11%. Riscul de recidivă pare să fie constant pe toată perioada sarcinii. • Acidul acetylsalicylicum nu este recomandat pentru tromboprofilaxie la pacientele obstetricale, dar este necesară la gravidele cu risc moderat sau înalt de preeclampsie. Grad de recomandare D [3, 44]. • O strategie alternativă în unele spitale medicale este trecerea de la HMMM la Heparină nefracționată în sarcina la termen (37 de săptămâni de gestație), însă această conduită nu se bazează pe dovezi suficiente, ci doar pe opinia unor experți [16]. HNF poate fi considerată o alternativă bună pentru tromboprofilaxie atunci când HMMM nu poate fi utilizată sau dacă HNF are avantaje clare față de HMMM, de exemplu, la femeile cu risc crescut de complicații hemoragice sau la femeile cu insuficiență renală severă, la femeile cu TEV acut după a 36-a săptămână de gestație sau la femeile suspectate de a avea EP masivă. • Gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergii la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante trebuie tratate cu un anticoagulant alternativ, la recomandarea unui specialist în hemostază. Grad de recomandare C [44] • Metodele mecanice de profilaxie includ ciorapii elastici și utilizarea dispozitivelor de compresie pneumatică intermitentă sau a pompelor venoase de picior. Aceste	• Tromboprofilaxia va fi continuată timp de 6 săptămâni post-partum la femeile cu risc ridicat și timp de 10 zile la femeile cu risc intermediar. Tabelul 4, Anexa 2. Standard C.9. • Femeilor cu factori de risc suplimentari persistenți (care durează mai mult de 10 zile post-partum), cum ar fi internarea prelungită, infecția plăgii sau intervenția chirurgicală în puerperiu, tromboprofilaxia va fi prelungită până la 6 săptămâni sau până când factorii de risc suplimentari nu mai sunt prezenți. Standard C.10. • Femeilor cu obezitate de gradul 3 (IMC ≥ 40 kg/m²) li se va administra tromboprofilaxie cu HMMM în doze adecvate greutății lor timp de 10 zile după naștere. Standard C.2. • Tuturor femeilor care au născut prin operație cezariană urgentă li se va efectua tromboprofilaxia cu HMMM timp de 10 zile după naștere. Standard C.7. • Femeilor care au născut prin operație cezariană electivă, se va lua în considerare tromboprofilaxia cu HMMM timp de 10 zile după naștere, doar dacă prezintă factori de risc suplimentari. Tabelul 4, Anexa 2. Standard C.10. • Va fi evaluată funcția renală înaintea prescrierii antitromboticelor care se elimină pe cale renală, la persoane cu diabet zaharat și cele cu risc înalt de sângerare. Caseta 24, Standard E.3. • Indiferent de modalitatea de naștere și de anestezie, pacienta va fi mobilizată cât mai devreme posibil, la câteva ore după naștere sau intervenție chirurgicală. Caseta 22, Standard D.2. • Utilizarea ciorapilor compresivi aplicați corespunzător este recomandată în sarcină și după naștere și tuturor femeilor care sunt internate în staționar și au contraindicație pentru HMMM sau celor ce călătoresc pe o durată mai mare de 4 h. Casetele 9 și 22. Standarde D.1., D.2. • Tuturor femeilor cu antecedente de TEV confirmat li se va indica tromboprofilaxie pe toată perioada antenatală și pentru cel puțin 6 săptămâni post-partum, indiferent de modalitatea de naștere. Standarde C.1., C. 4. • Femeilor cu trombofilie identificată li se va administra tromboprofilaxie conform Standarde C.5. și C.6. • Se va solicita sfatul consultantului cardiolog/cardiochirurg pentru tratamentul anticoagulant la pacientele cu valve cardiace mecanice. Caseta 13, Standard A.15. • Pentru pacientele cu risc identificat de sângerare, care necesită
--	---	--

	metode cresc întoarcerea venoasă și/sau reduc staza în venele membrelor inferioare. Chiar dacă pot preveni apariția de TVP la pacienții imobilizați, nu s-a demonstrat eficiența lor în reducerea riscului de deces sau de TEP [24]. • Gravidelor care au fost internate și au COVID-19 confirmat, trebuie să li se ofere trombotprofilaxie cu HMMM pentru 10 zile de la externarea din spital. O durată mai lungă de trombotprofilaxie este recomandată pentru femeile cu morbiditate persistentă. Grad de recomandare D [44]. • Lăuzelor internate cu COVID-19 confirmat sau suspectat în decurs de 6 săptămâni post-partum, trebuie să li se ofere trombotprofilaxie pe durata internării și pentru cel puțin 10 zile după externare. Se va extinde durata trombotprofilaxiei până la 6 săptămâni post-partum pentru femeile cu morbiditate continuă semnificativă. Grad de recomandare D [44].	trombotprofilaxie în sarcină, se va discuta despre echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză cu un hematolog. Caseta 2. • Gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergie la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante, vor fi tratate cu un anticoagulant alternativ, la recomandarea medicului hematolog. Caseta 32, Standarde E.16.-E.18. • Femeilor cu infecție SARS-CoV-2, li se va efectua o reevaluare a riscului de TEV conform Tabelului 1, în timpul sarcinii. Infecția cu SARS-CoV-2 ar trebui să fie considerată un factor de risc tranzitoriu și să declanșeze o reevaluare, fie de către medicul de familie dacă pacienta se tratează ambulator sau de către medicul obstetrician, în cazul pacientelor spitalizate. Standard A.13. • Gravidelor internate cu COVID-19 confirmat, li se va oferi trombotprofilaxie cu HMMM pentru 10 zile de la externarea din spital. Standard A.14. • Lăuzelor internate cu COVID-19 confirmat sau suspectat în decurs de 6 săptămâni post-partum, li se va oferi trombotprofilaxie pe durata internării și pentru cel puțin 10 zile după externare. Se va extinde durata trombotprofilaxiei până la 6 săptămâni post-partum pentru femeile cu morbiditate continuă semnificativă. Standard C.11. • La femeile cu risc crescut de hemoragie sau de tromboză, trombotprofilaxia va fi efectuată conform Casetei 25, Standarde E.4., E.5. • Antagoniștii vitaminei K nu trebuie să fie utilizați pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. Caseta 27, Standard E.7. • La femeile gravide, se va evita utilizarea inhibitorilor orali direcți ai trombinei și ai factorului Xa. Caseta 27, Standard E.9. • La externare, extrasul/Carnetul medical perinatal va cuprinde informația despre necesitatea în tratament anticoagulant, cu specificarea factorilor de risc, prescrierea anticoagulantului, calcularea dozei și a duratei de trombotprofilaxie. Caseta 1.
Supravegherea		
Supravegherea	• O reevaluare a riscului pentru TEV este necesară și trebuie să fie efectuată pe toată perioada antenatală și în perioada postnatală. Grad de recomandare D [44]. • Nu este necesară monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, în cazul pacientelor care administrează	Standard/Obligativ: • Evaluarea riscului de TEV va fi efectuată la fiecare femeie gravidă la internare în staționar, cel puțin o dată după naștere și înainte de externare. Casetele 1, 2, 3, Tabelele 1 și 4. Anexele 1 și 2. Standarde A.3., C.8.

	doze profilactice (utilizând D-dimerii, protrombina, INR, TPPA). Cu excepția situațiilor: Obezitate (IMC > 30 kg/m²), femei cu risc crescut de sângerare. Grad de recomandare D. • Monitorizarea nivelului de anti-Xa nu este necesară pentru femeile care primesc doze profilactice de HMMM. Grad de recomandare D [44]. • Monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care administrează doze profilactice de HMMM nu trebuie efectuată. Grad de recomandare B [44]. • Este necesară monitorizarea numărului de trombocite la femeile care au fost expuse anterior la HNF. Grad de recomandare B [44]. • O determinare curentă/actuală a numărului de trombocite trebuie să fie efectuată tuturor femeilor gravide la internarea în travaliu sau înainte de nașterea prin cezariană. Grad de recomandare B (ACOG 2018). • La paciențele obstetricale aflate în perioada postoperatorie și care primesc Heparină nefracționată, ar trebui să fie efectuată monitorizarea numărului de trombocite la fiecare 2-3 zile, din ziua a 4-a până în ziua a 14-a sau până când heparina este oprită [3, 44].	• Nu se va efectua monitorizarea de rutină a nivelului D-dimerilor, protrombină și INR la paciențele care administrează doze profilactice de HMMM, cu excepția femeilor cu obezitate (IMC > 30 kg/m²) și a femeilor cu risc crescut de sângerare. Caseta 31, Standarde E.15.-E.17. • Nu se va efectua monitorizarea de rutină a nivelului de anti-Xa la femeile care primesc doze profilactice de HMMM Caseta 31, Standard E.13. • Se va monitoriza nivelul de anti-Xa la femeile cu greutate corporală extremă (mai puțin de 50 kg sau mai mare de 90 kg) sau cu alți factori de risc major (de exemplu, cu insuficiență renală, valve cardiace mecanice sau TEV recurent), dacă clearance-ul creatininei este <20 ml/min. Caseta 31. • Nu se va efectua monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care administrează doze profilactice de HMMM Caseta 31, Standard E.14. • Va fi efectuată o determinare curentă a numărului de trombocite tuturor femeilor gravide la internarea în travaliu sau înainte de nașterea prin cezariană. Standard E.15. • La paciențele obstetricale, care sunt în perioada postoperatorie și care primesc Heparină nefracționată, se va monitoriza numărul de trombocite la fiecare 2-3 zile, din ziua a 4-a până în ziua a 14-a sau până când heparina este oprită. Standard E.15.
Consilierea		
	• Sarcina este considerată o stare de hipercoagulare, trombogenă, din cauza stazei venoase, a creșterii factorilor de coagulare și a imobilității relative [7]. Riscul tromboembolismului venos crește odată cu termenul sarcinii, iar perioada de risc maximal este în preajma nașterii, post-partum imediat și până la 6 săptămâni după naștere [7]. • Femeilor cu factori de risc suplimentari pentru TEV și patologii subiacente (ex: TEV în anamneză), trebuie să li se ofere consiliere și să li se facă un plan individualizat pentru tromboprofilaxia în timpul sarcinii/ post-partum. • Din cauza efectelor adverse asupra fătului, antagoniștii vitaminei K nu trebuie să fie utilizați pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. Grad de recomandare C. Warfarinum trebuie evitată în timpul	Standard/Obligatoriu: • Informarea femeilor cu factori de risc suplimentari despre riscul de dezvoltare a TEV în timpul sarcinii sau post-partum. Caseta 1, Tabelul 1, Tabelul 4. • Informarea femeilor cu risc de TEV despre particularitățile și durata tromboprofilaxiei. Casetele 1 și 30. • Informarea și avertizarea gravidelor care administrează HMMM în perioada sarcinii despre faptul că, dacă au o sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul, nu trebuie să mai injecteze HMMM. Caseta 14, Standard B.1. Aceste paciente trebuie reevaluate la internarea în spital, iar dozele suplimentare vor fi prescrise de către personalul medical din staționar. Caseta 1. • Informarea și avertizarea gravidelor care administrează HMMM în perioada sarcinii despre faptul că, dacă au programată operația cezariană electivă, trebuie să administreze o doză

	sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesară, de exemplu pentru femeile care au valve cardiace metalice. Grad de recomandare B [44].	tromboprolifactică de HMMM în ziua anterioară nașterii, iar în ziua intervenției, orice doză de dimineață va fi omisă. Standard B.1. • Consilierea femeilor despre implicațiile tratamentului cu HMMM pentru analgezia regională înainte de travaliu sau operația cezariană. Caseta 15. • Consilierea femeilor care administrează terapie pe termen lung cu antagoniști ai vitaminei K sau anticoagulante orale cu acțiune directă despre riscurile fetale ale acestor medicamente (hemoragii intraventriculare, cefalohematom). Caseta 27, Standard E.8.
--	---	--

C.1 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.1.1 Roluri și responsabilități în prescrierea tromboprofilaxiei în perioadele antenatală, intrapartum și post-partum

Cine este responsabil?	Acțiunea
Medicul de familie	Completează formularul de evaluare a riscului de TEV la prima vizită de luare în evidență a gravidei, reevaluează riscul continuu pe toată perioada antenatală și post-partum.
Medicul de familie	Stabilește legătura cu medicul obstetrician-ginecolog și se asigură că femeilor care necesită tromboprofilaxie le sunt prescrise preparatele medicamentoase în mod corespunzător.
Medicul obstetrician-ginecolog din AMP	Evaluează suplimentar factori de risc, realizează screeningul și înregistrează datele, inclusiv cu interpretarea rezultatelor.
Medicul obstetrician-ginecolog din AMSA/asistența medicală specializată de ambulator	Completează formularul de evaluare a riscului de TEV la fiecare vizită în perioada antenatală și în cea postnatală; calculează și prescrie doza corespunzătoare de anticoagulate și perioada de administrare.
Medicul obstetrician-ginecolog din AMS /staționar	Completează formularul de evaluare a riscului de TEV în perioada antenatală la fiecare spitalizare în instituții medicale de profil obstetrical și în perioada intranatală și în cea postnatală. Indică în extras, la externare, doza de anticoagulant și durata de administrare a acestuia.
Medicul anesteziolog	Va nota în fișa de anestezie ora și ziua ultimei doze de anticoagulant și va respecta intervalele sigure de timp pentru blocurile neuraxiale (anestezie). Va asigura prescrierea în secția ATI/reanimare/Saloane de trezire a dozei de anticoagulant după operația cezariană conform Tabelului 3. În caz de sângerare, risc de sângerare sau alte riscuri/comorbidități, va prescrie doza și momentul de re-inițiere a tromboprofilaxiei după naștere, efectuat în echipă cu medicul obstetrician-ginecolog responsabil.
Medicul de familie și medicul obstetrician-ginecolog din AMSA	Vor monitoriza administrarea în perioada postnatală a anticoagulantelor.
Medicul hematolog	La medicul hematolog vor fi referite gravidele și lăuzele cu trombofilii, cu TEV în antecedente, cu risc major de hemoragii sau în orice altă situație clinică la decizia medicului obstetrician-ginecolog sau a medicului de familie. În perioada antepartum sau post-partum, specialistul în hemostază va interpreta rezultatele testelor la trombofilii ereditare, va discuta despre echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză și va recomanda preparatul, doza și durata tromboprofilaxiei. De asemenea, medicul hematolog va recomanda gravidelor care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergii la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante un anticoagulant alternativ.

Medicul cardiolog/ cardiochirurg	Va consulta gravidele cu intervenții pe cord în anamneză și va prescrie preparatul, doza și durata tromboprofilaxiei.
Medicul de familie/ Medicul obstetrician- ginecolog din AMSA/medicul cardiolog sau cardiochirurg/ medicul hematolog	În caz de complicații trombotice, va asigura internarea gravidelor la un Centru perinatal de nivel II–III , care are acces la secție de terapie intensivă, echipă de obstetricieni-ginecologi cu experiență în conduita sarcinii cu risc înalt, medici hematologi/de medicină internă, precum și posibilitatea efectuării investigațiilor paraclinice necesare și a terapiei anticoagulante sub monitorizare minuțioasă conform Ghidului practic „Conduita tratamentului anticoagulant” https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/10/Ghid-practic-Conduita-tratamentului-anticoagulant-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.814-din-28.09.2023.pdf

NB!

- Toate evaluările trebuie să includă data, scorul și dacă trebuie indicată tromboprofilaxia.
- Formularul de evaluare a riscurilor VTE/TEV trebuie să fie atașat/completat în Fișa personală a gravidei și lăuzei sau la Fișa de staționar a parturientei/Fișa de naștere/obstetricală.
- Acest lucru trebuie documentat în Fișa personală a gravidei și lăuzei, iar planul de management trebuie actualizat la fiecare vizită prenatală, dar și postnatală, astfel încât planul de îngrijire să fie clar și tromboprofilaxia să fie sigură, eficientă și adecvată.

C.1.2 Managementul clinic antenatal al gravidelor cu risc de TEV

Caseta 1. Identificarea factorilor de risc pentru TEV

Identificarea riscului trombotic se recomandă în următoarele situații/etape:

- la luarea gravidei în evidența medicului de familie sau prenatal la vizita de planificare a sarcinii (Tabelul 1, Anexa 1);
- în perioada antenatală (reevaluare) în comun cu medicul ginecolog la 12 săptămâni (Tabelul 1, Anexa 1);
- în perioada antenatală, la fiecare spitalizare a gravidei, riscul va fi reevaluat (Tabelul 1, Anexa 1);
- în perioada post-partum (Tabelul 4, Anexa 2).

Identificarea individuală a riscului trombotic înainte de sarcină sau în trimestrul I de sarcină se va efectua conform *Algoritmului Evaluarea și managementul riscului de tromboprofilaxie în obstetrică* (Tabelul 1, Anexa 1).

Toate femeile vor fi evaluate folosind formularul de evaluare a riscului de TEV de către medicul de familie în momentul luării în evidență și, repetat, de către medicul obstetrician-ginecolog la prima vizită. Evaluarea cât mai devreme a riscului și inițierea tromboprofilaxiei adecvate sunt extrem de importante, luând în considerație riscurile trombotice crescute asociate cu complicațiile din primul trimestru. De exemplu, hiperemeza gravidică (lat. hiperemesis gravidarium, numită și sarcină toxică) mărește de 2,5 ori pericolul survenirii/producerii TEV (95% CI 2–3,2), iar acest lucru are consecințe ulterioare nedorite. Rezultatele evaluărilor vor fi înregistrate în Fișa personală a gravidei și lăuzei, cu specificarea factorilor de risc, scorul obținut, prescrierea anticoagulantului, calcularea dozei și indicarea duratei de tromboprofilaxie. În cazul pacientelor spitalizate pe parcursul sarcinii în Secțiile Patologie a sarcinii/ Urgențe Obstetricale, riscul va fi evaluat și înregistrat în Fișa medicală de staționar. Pentru fiecare spitalizare scorul/riscul va fi revizuit de către medicul obstetrician.

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

A.2. Standard. Evaluarea riscului de TEV trebuie repetată, dacă gravida este internată din orice motiv sau dezvoltă alte probleme de sănătate intercurrente. **Grad de recomandare C.**

Tabelul 1. Factori de risc pentru TEV [44]

Factori de risc preexistenți	Scor
TEV anterior (cu excepția unui eveniment unic legat de o intervenție chirurgicală majoră)	4
TEV anterioară provocată de o intervenție chirurgicală majoră	3
Trombofilie cu risc crescut cunoscută	3
Comorbidități medicale, de exemplu, cancer, insuficiență cardiacă, lupus eritematos sistemic activ, poliartropatie inflamatorie sau boală inflamatorie intestinală, sindrom nefrotic, diabet zaharat tip I cu nefropatie, boala cu celule falciforme, consumul de droguri intravenoase	3
Istoric familial de TEV neprovocată/nelegată de estrogeni, la o rudă de gradul I	1
Trombofilie cu risc scăzut cunoscută (fără TEV)	1a
Vârsta (> 35 de ani)	1
Obezitatea	1 sau 2b
Paritate ≥ 3	1
Fumătoare	1
Vene varicoase proeminente	1
Factori de risc obstetricali	
Preeclampsie în sarcina curentă	1
FIV/tehnici de reproducere asistată (numai antenatal)	1
Sarcină multiplă	1
Operație cezariană urgentă în naștere	2
Operație cezariană electivă	1
Naștere instrumentară cavitară/rotațională	1
Travaliu prelungit (>24 de ore)	1
HPP (>1000 ml sau transfuzie)	1
Naștere prematură <37 de săptămâni în sarcina curentă	1
Deces antenatal în sarcina curentă	1
Factori de risc tranzitorii/intermediari	
Orice intervenție chirurgicală în timpul sarcinii sau puerperiului, cu excepția reparației imediate a perineului (de exemplu, apendicectomie, sterilizare post-partum)	3
Hiperemeză gravidică	3
Hiperstimulare ovariană (doar primul trimestru)	4
Infecție sistemică actuală/ infecția COVID-19, forma moderată	1
Infecția COVID-19, formă severă și critică	3
Imobilizare, deshidratare	1
Total:	

a. Dacă trombofilia cu risc scăzut este cunoscută la o femeie cu antecedente familiale de TEV la o rudă de grad 1, tromboprofilaxia post-partum trebuie continuată timp de 6 săptămâni.

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

***Notă.** Lista factorilor de risc specificați în Tabelul 1 nu este exhaustivă, iar dovezile existente nu permit determinarea unei estimări exacte a riscului de TEV din combinațiile diferiților factori de risc menționați. Există și alte afecțiuni care măresc riscul de TEV. În general, afecțiunile autoimune și inflamatorii active trebuie considerate factori de risc.*

Caseta 2. Calcularea riscului de TEV, RCOG 2015 [44]

- Dacă scorul total antenatal ≥ 4 , se va lua în considerație tromboprofilaxia din primul trimestru de sarcină și se va continua 6 săptămâni post-partum
- Dacă scorul total antenatal = 3, se va lua în considerație tromboprofilaxia de la 28 de săptămâni și se va continua 6 săptămâni post-partum
- Dacă scorul total postnatal ≥ 2 , se va lua în considerație tromboprofilaxia pentru cel puțin 10 zile
- Dacă scorul total postnatal > 3 , tromboprofilaxia va fi prelungită până la 6 săptămâni post-partum
- Se va lua în considerație tromboprofilaxia la orice internare în staționar
- În caz de internare prelungită (≥ 3 zile) sau reinternare în perioada post-partum, se va lua în considerație tromboprofilaxia
- În caz de hiperemeză gravidică, tromboprofilaxia se va iniția și continua pe toată durata hiperemezei
- În caz de sindrom de hiperstimulare ovariană, tromboprofilaxia va fi prelungită până la sfârșitul primului trimestru de sarcină.

Pentru pacientele cu risc identificat de sângerare, se va discuta despre echilibrul dintre riscul de sângerare și tromboză cu un medic hematolog.

Notă: Factorii de risc multipli măresc riscul de TEV. În perioada antenatală, riscul de TEV este maxim în al treilea trimestru de sarcină.

Caseta 3. Inițierea tromboprofilaxiei

- **A.3. Standard.** La orice gravidă cu 4 sau mai multe puncte acumulate din lista de factori de risc indicați în Anexa I și Tabelul 1 va fi inițiată tromboprofilaxia cu HMMM pe toată perioada antenatală și administrarea HMMM profilactic va fi prelungită timp de 6 săptămâni postnatal. O reevaluare a riscului de TEV postnatal este necesară și trebuie să fie efectuată în perioada postnatală. Sursa: RCOG 37, **Grad de recomandare D** [35].
- **A.4. Standard.** La orice gravidă cu 3 puncte acumulate din lista de factori de risc specificați în Anexa I și în Tabelul 1, va fi inițiată tromboprofilaxie cu HMMM începând cu 28 de săptămâni și, administrarea HMMM profilactic timp de 6 săptămâni postnatal. Este necesară o reevaluare a riscului de TEV în perioada postnatală. Sursa: RCOG 37. **Grad de recomandare D** [35].
- **A.5. Standard.** La orice gravidă cu 2 puncte acumulate din lista de factori de risc specificați în Anexa I și în Tabelul 1 (altele decât TEV sau trombofilie în antecedente) tromboprofilaxia cu HMMM va fi administrată timp de cel puțin 10 zile post-partum. Sursa: RCOG 37. **Grad de recomandare D** [35].

Caseta 4. Conduita gravidelor cu TEV în antecedente

- Gravidele cu TEV în antecedente au un risc crescut de recidivă în timpul sarcinii și post-partum, cu rate raportate de recurență de 2-11%. Riscul de recidivă pare să fie constant pe toată perioada sarcinii.
- La toate gravidele cu istoric de tromboembolism venos, este necesar screeningul pentru trombofilii cu risc trombotic crescut (factorul V Leiden, mutația G20210A în gena protrombinei, deficitul de proteină S, deficitul de proteină C, deficitul de antitrombină III și SAF) [5]. Societatea Canadiană de Obstetrică și Ginecologie recomandă testarea mutațiilor pentru trombofilii după un episod de tromboembolism venos [16].
- **A.6. Standard.** Femeilor cu TEV în antecedente (cu excepția celor cu un singur TEV în antecedente, legat de intervenții chirurgicale majore și fără alți factori de risc), trebuie să li se ofere tromboprofilaxie cu HMMM pe toată perioada antenatală. Sursa: RCOG 37. **Grad de recomandare C** [35, 44].
- Toate femeile cu TEV anterior sarcinii ar trebui să continue profilaxia în perioada post-partum, deoarece aceasta este perioada cu cel mai mare risc de complicații trombotice.

- Femeile cu SAF și episoade trombotice anterioare, în mod obligatoriu vor urma tromboprofilaxia cu HMMM timp de 6 săptămâni post-partum [49].
- Femeilor cu TEV în anamneză trebuie să li se ofere consiliere înainte de sarcină și să li se facă un plan individualizat de management prospectiv pentru tromboprofilaxia în timpul sarcinii. Femeile care rămân însărcinate înainte de a primi o astfel de consiliere ar trebui să fie trimise cât mai curând posibil la medicul hematolog.

Notă. Dacă documentația obiectivă nu este disponibilă, diagnosticul anterior de TEV poate fi presupus/prezumat în cazurile în care femeia prezintă anamneza detaliat și a administrat/ urmat tratament anticoagulant în doze terapeutice prelungit (mai mult de 6 săptămâni).

Caseta 5. Prevenirea TEV la femeile însărcinate cu trombofilie și fără TEV anterior

Trombofiliile sunt patologii asociate cu un risc crescut de tromboză și pot fi fie moștenite, fie dobândite. Majoritatea studiilor cu privire la riscul de TEV în sarcină s-au concentrat pe trombofiliile ereditare. Deși s-a raportat că, aproximativ 50% din TEV asociate sarcinii sunt asociate cu trombofiliile moștenite, aceste anomalii, luate împreună, sunt prezente la cel puțin 15% din populație [10].

Trombofiliile ereditare ce au potențialul de a crește riscul trombotic sunt reprezentate de:

- factorul V Leiden,
- mutația G20210A în gena protrombinei,
- deficitul de proteină S,
- deficitul de proteină C și deficitul de antitrombină III.

Conform recomandărilor, screeningul pentru aceste mutații trebuie introdus la toate gravidele cu istoric de tromboembolism venos [5].

Mutația factorului V Leiden este cea mai frecventă formă de trombofilie ereditară, cu transmitere autozomal dominantă cu penetrație incompletă, cu o incidență variabilă de la 2-3% până la 10-15% pe teritoriul Europei [5, 30].

Conform datelor revizuirilor sistematice care au cercetat asocierea dintre trombofilie și TEV asociat sarcinii, cele mai mari riscuri au fost asociate cu homozigotitatea pentru factorul V Leiden sau cu varianta protrombină G20210A [10]. Femeile însărcinate cu cele mai frecvente trombofilii ereditare (adică heterozigote pentru factorul V Leiden sau varianta protrombină G20210A) au avut riscuri mai mici. Tromboza datorată mutației în gena protrombinei poate apărea sub forma trombozei venoase profunde la nivelul membrelor inferioare sau poate lua forma tromboembolismului pulmonar. Mutația genei protrombinei are o transmitere autozomal dominantă, fiind responsabilă de până la 17% din evenimentele de tromboembolism venos din timpul sarcinii [23].

Deficiențele de antitrombină, proteină C și proteină S au fost asociate cu creșteri moderate ale riscului de TEV. Deficitul de antitrombină (AT) este o afecțiune rară, însă cu potențial trombogenic ridicat [4, 15]. Aproape toate tipurile de deficit de antitrombină sunt heterozigote, tipul homozigot este incompatibil cu viața sau produce un fenotip trombotic sever.

Proteina C, alături de proteina S, contribuie la procesul natural de anticoagulare prin inactivarea factorilor Va și VIIIa, controlând procesul de generare a trombinei. Deficitul de proteină S are o transmitere autozomal dominantă. Deficitul moderat de proteină S pare să afecteze aproximativ 1 din 500 de persoane, iar deficitul sever este extrem de rar întâlnit [19]. Deficitul de proteină C este rar pentru forma severă (0,2%) [4]. Deficitul de proteină C reprezintă un risc mai mare de tromboză dacă este combinat cu mutația factorului V Leiden.

Astfel, vom considera:

Trombofilii cu risc scăzut (fiecare din următoarele):

- factorul V Leiden heterozigot;
- heterozigotia cu mutația genei protrombină G20210A;
- rezistența la Proteina C activată;

- rezistența la Proteina S activată;
- hiperhomocisteinemiile;
- PAI;
- MTHFR.

Trombofilii cu risc ridicat:

- homozigoția factorului V Leiden;
- homozigoția mutației genei protrombină G20210A;
- heterozigoția pentru factorul V Leiden combinat cu mutația protrombinică G20210A;
- deficitul de proteină C sau de proteină S;
- deficitul de Antitrombină;
- Sindromul Antifosfolipidic [3].

Notă: În mod ideal, testul pentru trombofilie ar trebui să fie efectuat atunci când pacienta nu este însărcinată, nu are un eveniment trombotic acut și nu administrează/ia anticoagulante!

Testarea deficitului de proteină S este mai puțin exactă în timpul sarcinii, deoarece nivelurile acestei proteine scad odată cu creșterea vârstei gestaționale.

Caseta 6. Prevenirea TEV la femeile însărcinate cu trombofilii și istoric familial pozitiv de TEV

Un istoric familial pozitiv de TEV mărește riscul de TEV de 2 până la 4 ori, în funcție de numărul de rude afectate, iar subiecții cu trombofilii fără antecedente personale sau familiale de TVP sau EP au rate mai mici de TEV decât pacienții cu trombofilie și antecedente familiale pozitive [10]. Trebuie remarcat faptul că, multe dintre evenimente au avut loc în perioada post-partum și aceste estimări ale riscului sunt foarte inexacte, în special pentru trombofiliile mai puțin frecvente.

- **Luând în considerare ultimele studii, gravidelor cu trombofilii cu risc scăzut NU li se va prescrie tromboprofilaxie, ci doar supraveghere și monitorizarea sarcinii.** *Prezența trombofiliilor cu risc scăzut, în combinație cu alți factori de risc posibili din Anexa 1, ar putea constitui un motiv suficient pentru inițierea tromboprofilaxiei.*
- Gravidelor cu trombofilie cu risc crescut, adică cele cu deficit de antitrombină, deficit de proteină S, deficit de proteină C și mutația factorului V homozigot, trebuie instituit tratamentul anticoagulant în doză profilactică [21]. Gravidelor cu istoric de tromboembolism venos și deficit de antitrombină să li se prescrie tromboprofilaxie atât pe parcursul sarcinii, cât și în perioada de lehoz [44].
- Interpretarea rezultatelor testelor la trombofilii ereditare trebuie realizată de către un clinician cu expertiză specifică (medic hematolog).
- Se recomandă testarea pentru trombofilii ereditare în prezența unei anamneze ce denotă un TEV în trecut.
- Se recomandă testarea pentru trombofilii a femeii gravide, chiar dacă aceasta nu are antecedente personale sau factori de risc pentru TEV, dar există antecedente de TEV neprovocat sau provocat de estrogeni la o rudă de gradul I a acesteia, înainte de vârsta de 50 de ani. Testarea pentru trombofilii se va efectua în special dacă o rudă de gradul I a gravidei are trombofilie cunoscută. **Grad de recomandare D** [44].

A.7. Standard. Gravidele fără antecedente personale sau factori de risc pentru TEV, dar care au antecedente familiale de TEV neprovocat sau provocat de estrogeni la o rudă de gradul I, la vârsta sub 50 de ani, sunt eligibile pentru testarea trombofiliilor. Acest lucru va fi mai informativ, dacă ruda are o trombofilie cunoscută. **Grad de recomandare D** [44].

Tabelul 2. Administrarea tromboprofilaxiei pacientelor cu trombofilii ereditare [3]

**Factorii de risc suplimentari relevanți pentru tromboprofilaxia post-partum includ travaliul prelungit, imobilitatea, infecția puerperală, moartea antenatală a fătului, hemoragia și transfuzia de sânge*

Scenariu posibil	Management antepartum	Management post-partum
Trombofilie cu risc scăzut fără TEV anterior	Supraveghere* fără terapie cu anticoagulante	Supraveghere fără terapie cu anticoagulante sau terapie anticoagulante profilactică post-partum, dacă pacienta are factori de risc suplimentari
<u>Trombofilie cu risc scăzut</u> , cu antecedente familiale (rudă de gradul I) de TEV	Supraveghere* fără terapie cu anticoagulante sau administrare profilactică a HMMM /HNF	HMMM /HNF cu doză profilactică sau intermediară
<u>Trombofilie cu risc scăzut</u> cu un singur episod anterior de TEV, pacienta nu administrează terapie anticoagulantă pe termen lung	HMMM/HNF cu doză profilactică sau intermediară	HMMM/HNF cu doză profilactică sau intermediară
<u>Trombofilie cu risc ridicat</u> fără TEV anterior	HMMM/HNF cu doză profilactică sau intermediară	HMMM/HNF cu doză profilactică sau intermediară
<u>Trombofilie cu risc ridicat</u> cu un singur episod anterior de TEV sau o rudă de gradul I afectată, pacienta nu administrează terapie cu anticoagulante pe termen lung	HMMM/HNF cu doză profilactică, intermediară sau cu doză ajustată	Tromboprofilaxie post-partum cu HMMM/HNF în doză intermediară sau ajustată timp de 6 săptămâni

Caseta 7. Trombofiliiile dobândite. Sindromul Antifosfolipidic (SAF)

Din trombofiliiile dobândite cele mai frecvente în timpul sarcinii sunt sindromul antifosfolipidic (SAF) și hiperhomocisteinemia. Sindromul antifosfolipidic este asociat cu risc crescut de TEV [10] și complicații obstetricale ca:

- nașteri premature și pierderi recurente ale sarcinii,
- moarte fetală în utero și d
- decolare prematură de placentă normal inserată,
- restricție de creștere intrauterină a fătului,
- preeclampsie severă cu debut precoce sau sindrom HELLP.

Aproximativ 1% din paciente dezvoltă forma catastrofală a sindromului antifosfolipidic, care se caracterizează prin complicații trombotice multiorganice în timpul sarcinii sau în perioada post-partum [6].

- Diagnosticul SAF se bazează pe criterii clinice și de laborator.

Criteriile clinice:

- tromboza vasculară arterială, venoasă sau a vaselor mici, în orice țesut sau organ, confirmată prin examinări obiective (imagistică/studii Doppler/ histopatologie)
- morbiditate asociată sarcinii (unul sau mai multe decese inexplicabile ale unui făt normal din punct de vedere morfologic după a 10-a săptămână de sarcină. Una sau mai multe nașteri premature ale unui nou-născut normal din punct de vedere morfologic înainte de cea de-a 34-a săptămână de sarcină din cauza eclampsiei sau a preeclampsiei severe sau a criteriilor care reflectă insuficiență placentară (flux Doppler ombilical și/sau uterin anormal, restricție de creștere intrauterină a fătului); trei sau mai multe avorturi spontane consecutive inexplicabile înainte de cea de-a 10-a săptămână de sarcină [49].

Criteriile de laborator:

- anticoagulant lupic prezent în plasmă. În mod ideal, determinarea anticoagulantului lupic trebuie să fie efectuată înainte ca pacienta să inițieze administrarea de anticoagulante;
- anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM în ser sau plasmă (prezenți la titruri corespunzătoare >99-a percentila pentru populația generală sau mai mare decât 40 de unități IgG fosfolipide sau IgM fosfolipide);
- anticorpi anti-B2 glicoproteină-I IgG și/sau IgM în ser sau plasmă (prezenți la titruri corespunzătoare >99-a percentila pentru populația generală așa cum este definită de laboratorul care efectuează analiza) [49].

Notă:

Pentru stabilirea diagnosticului de SAF este necesară prezența a minim unui criteriu clinic și unui criteriu de laborator [49].

Criteriile de laborator trebuie să fie prezente de cel puțin două ori și la interval de cel puțin 12 săptămâni [32].

Prezența izolată a anticorpilor anticardiolipinici este asociată cu cel mai scăzut risc de tromboză, în timp ce pozitivitatea concomitentă a lupusului anticoagulant, anticorpilor anticardiolipinici și a anticorpilor anti-B2 glicoproteină-I este asociată cu cel mai mare risc de TEV [39].

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

alăptează. **Grad de recomandare C** [49].

- Tromboprolifaxia primară nu este, în general, recomandată gravidelor cu anticorpi antifosfolipidici pozitivi, dar fără antecedente de tromboză, deoarece se cunosc relativ puține date despre efectele protectoare ale Acidului acetylsalicylicum în doze mici sau ale anticoagulantelor la această categorie de populație [47]. Cu toate acestea, majoritatea ghidurilor recomandă ca femeile însărcinate cu risc crescut de preeclampsie să fie tratate cu Acidum acetylsalicylicum în minidoze [12].
- **A.9. Standard.** La pacientele cu SAF și antecedente de tromboză venoasă sau arterială, se va administra în timpul sarcinii Acidum acetylsalicylicum în minidoze (150 mg pe zi) concomitent cu HMMM în doze profilactice. **Grad de recomandare A** [49].
- Tratamentul anticoagulant pe termen lung, de la începutul sarcinii, este esențial pentru gravidele cu SAF și accidente trombotice diagnosticate înainte de sarcină. Tratamentul cu anticoagulante orale va fi trecut pe doze terapeutice de Enoxaparin natrium pe tot parcursul sarcinii, cu o tranziție ulterioară înapoi la anticoagulante orale în perioada post-partum [12].
- **A.10. Standard.** Gravidelor cu SAF bazat pe ≥ 3 pierderi recurente de sarcina la termen < 10 săptămâni sau 1 pierdere fetală la termenul sarcinii ≥ 10 săptămâni, se recomandă tratamentul anticoagulant cu doză profilactică de HMMM în perioada sarcinii și post-partum timp de șase săptămâni. **Grad de recomandare C** [49].
- **A.11. Standard.** Gravidelor cu SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, în absența antecedentelor de tromboză arterială sau venoasă, se va oferi supraveghere clinică și Acidum acetylsalicylicum în minidoze combinate cu HMMM în doză profilactică, în cazuri de insuficiență placentară recurentă, vasculopatie și/sau patologie placentară trombotică. Post-partum, timp de 6 săptămâni, se va asocia Acidum acetylsalicylicum în minidoze cu HMMM în doză profilactică. **Grad de recomandare B.**
- **A.12. Standard.** Femeilor cu TEV asociat cu SAF (care vor fi adesea sub tratament anticoagulant oral pe termen lung), trebuie să li se ofere tromboprolifaxie cu doze mai mari de HMMM [50% (doză terapeutică minimală), 75% (doză terapeutică medie) din doza terapeutică sau doză completă terapeutică] în perioada antenatală și timp de 6 săptămâni după naștere sau până la revenirea la terapia anticoagulantă orală după naștere. (Compartimentul E al prezentului protocol). **Punct de bună practică** [44].

Caseta 8. Trombofilii dobândite. Hiperhomocisteinemiile

Mutațiile MTHFR sunt o cauză frecventă pentru niveluri crescute de homocisteină, care a fost considerată anterior un factor de risc pentru TEV.

Cu toate acestea, datele recente sugerează că homocisteina reprezintă un factor de risc slab, iar mutațiile MTHFR nu s-au dovedit a crește riscul de TEV [20, 46].

În prezent, ACOG se pronunță **împotriva** screening-ului pentru mutațiile MTHFR sau măsurarea homocisteinei à jeun pentru evaluarea trombofiliei și riscului de TEV în timpul sarcinii [4].

Caseta 9. Imobilitatea și călătoriile pe distanțe lungi

Conform datelor OMS, călătoria pe distanțe lungi mărește de 2-3 ori riscul de a dezvolta tromboză. Ghidul NICE privind îngrijirea prenatală și Documentul de impact științific al RCOG privind călătoriile cu avionul în timpul sarcinii afirmă că, în timpul călătoriilor cu avionul pe distanțe lungi, crește riscul de TEV. Acest ghid consideră că toate călătoriile pe distanțe lungi (mai mult de 4 ore) (nu exclusiv cu avionul) reprezintă un factor de risc pentru TEV în timpul sarcinii și necesită tromboprolifaxie [44].

Ghidul din 2018 al Societății Americane de Hematologie pentru TEV recomandă pentru persoanele cu risc substanțial crescut de TEV (de exemplu, intervenții chirurgicale recente, antecedente de TEV, terapie de substituție hormonală, obezitate, femei însărcinate sau post-partum, prezența a 2 sau mai mulți factori de risc), profilaxia cu ciorapi anti-embolici compresivi graduali sau HMMM pentru călătorii > 4 ore

(Recomandare condiționată, nivel foarte jos de dovezi).

Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (2018) recomandă măsuri preventive, cum ar fi ciorapi compresivi și mișcarea periodică a membrelor inferioare, evitarea îmbrăcăminții restrictive, deambularea ocazională și menținerea hidratării adecvate la toate gravidele care călătoresc cu avionul, pentru a reduce riscul potențial de edem și TEV. Ghidul recunoaște că nu există dovezi concludente care să asocieze călătoriile cu avionul și TEV în timpul sarcinii.

- Utilizarea ciorapilor antiembolism (AES) de mărime adecvată, aplicați corespunzător, care asigură compresie gradată cu o presiune la gambe de 14-15 mmHg este recomandată în sarcină și puerperiu femeilor care călătoresc pe distanțe lungi pentru mai mult de 4 ore. **Grad de recomandare D** [44]. (Vezi D1)

Caseta 10. Vârsta ca factor de risc pentru TEV

RCOG consideră vârsta mai mare de 35 de ani ca factor de risc trombotic antenatal și post-partum. **Nivel de dovezi 2+** [44].

Caseta 11. Tromboprofilaxia la pacientele cu infecție SARS-CoV-2 -COVID-19

- Sarcina nu crește susceptibilitatea la COVID-19, dar poate agrava evoluția clinică a bolii în comparație cu femeile de vârstă similară care nu sunt însărcinate. Una dintre cele mai de temut complicații ale COVID-19 este TEV. Femeile însărcinate dezvoltă mai des forme respiratorii severe în al treilea trimestru de sarcină și puerperiu sau în cazurile cu comorbidități asociate (obezitate, diabet, astm) [42].
- Severitatea COVID-19 în timpul sarcinii și post-partum necesită recomandări speciale privind tratarea evenimentelor trombotice acute și tromboprofilaxia. Unele recomandări pentru tratarea coagulopatiilor asociate cu Covid la gravide provin din rapoarte cu referire la femei care nu sunt însărcinate, deci utilizarea unor astfel de recomandări necesită mai multe precauții specifice [42]. În cazurile severe de COVID-19, coagulopatia pare să fie legată de boala tromboembolică venoasă și arterială. Datorită polimorfismului simptomelor, pacientele cu COVID-19 dezvoltă un sindrom de coagulare intravasculară distinct (tromboză microvasculară și endotelită) care necesită criterii de diagnostic speciale [42].
- Riscul individual de TEV crește dacă sunt prezenți factori de risc suplimentari. Profilaxia trebuie efectuată de preferință cu HMMM în doză profilactică. Aceste recomandări au fost făcute în primul rând pentru pacientele internate, dar profilaxia TEV în ambulatoriu trebuie să se bazeze pe aceleași criterii ca și profilaxia în spital [42].
- Studiile, bazate pe severitatea bolii, au constatat un risc trombotic mai mare la gravidele cu COVID-19 sever decât la cele cu forme mai ușoare (6,6% față de 3,7%), cu rate similare de TVP sau EP. Până în prezent, nu s-a ajuns la un consens cu privire la stabilirea dozei optime de HMMM pentru prevenirea evenimentelor trombotice. Unele studii pledează pentru doza profilactică standard, în timp ce altele pledează pentru o anticoagulare mai intensă [42].
- **A.13. Standard.** Tuturor gravidelor cu infecție SARS-CoV-2 se recomandă reevaluarea riscului de TEV în timpul sarcinii conform Tabelului 1. Infecția cu SARS-CoV-2 ar trebui să fie considerată un factor de risc tranzitoriu și să declanșeze o reevaluare, fie de către medicul de familie sau de către medicul obstetrician-ginecolog. **Punct de bună practică.**
- **A.14. Standard.** Tuturor gravidelor care au fost internate și au COVID-19 confirmat, trebuie să li se ofere tromboprofilaxie cu HMMM pentru 10 zile de la externarea din spital. O durată mai lungă de tromboprofilaxie este recomandată pentru femeile cu morbiditate persistentă. **Grad de recomandare D.** Îngrijirea individualizată este necesară [40, 44].
- **Pentru gravidele cu COVID-19 care nu necesită internare în spital** trebuie efectuată o evaluare

individualizată a necesității profilaxiei antitrombotice pe baza criteriilor clinice, factorilor de risc și istoricului trombotic personal și familial (conform Tabelului 1). Dacă este necesar, HMMM va fi utilizată în doza obișnuită de profilaxie. Pacientelor trebuie să li se ofere recomandări generale cu privire la:

- necesitatea mobilizării;
- evitarea statului în picioare sau așezat prelungit și evitarea statului picior peste picior;
- schimbarea poziției corpului la fiecare 30-60 min;
- efectuarea exercițiilor cu extremitățile inferioare (mișcări de flexie-extensie și mișcări circulare ale picioarelor);
- evitarea deshidratării.

Notă. Pentru alte detalii, consultați Protocolul clinic național - PCN 371: „Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID19)”, accesând linkul <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2025/01/Protocolul-clinic-national-Infecția-cu-coronavirus-de-tip-nou-COVID-19-editia-X.pdf> [40].

Caseta 12. Obezitatea

- Riscul de TEV crește pe măsură ce indicele de masă corporală crește peste 25 kg/m². Acesta este punctul de limită de la care se definește supraponderalitatea (IMC supraponderal de 25 până la 29,9 kg/m²), adică riscul crește chiar și cu valori ale IMC mai mici decât cele cu care se definește obezitatea. Asocierea dintre obezitate și TEV devine mai puternică pe măsură ce IMC crește. Obezitatea morbidă (IMC $\geq$ 40 kg/m²) depășește de patru ori incidența TEV [1].
- Obezitatea este un factor de risc pentru TEV în timpul sarcinii și riscul este mai mare odată cu creșterea obezității.
- Astfel, Tuturor femeilor cu obezitate de gradul 3 (IMC mai mare sau egal cu 40 kg/m²), chiar și în absența altor factori de risc, se va administra profilaxia HMMM în doze adecvate greutateii lor timp de 10 zile după naștere. Sursa: RCOG 37. **Grad de recomandare D** [44].

Caseta 13. Tromboprofilaxia la pacientele cu intervenții pe cord în anamneză

Tromboprofilaxia la pacientele cu intervenții pe cord în anamneză,

Anticoagularea la gravidele cu valve cardiace mecanice necesită consultul medicului cardiolog [25].

- **A.15. Standard.** Astfel, medicul de familie va referi pacienta cu intervenții pe cord în anamneză pentru consultul medicului cardiolog/cardiochirurg, imediat după luarea gravidei în evidență (ex. pacientele cu valve cardiace mecanice). **Recomandare** din: Ghidul-practic-Conduita-tratamentului-anticoagulant, 2023 [20]. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/10/Ghid-practic-Conduita-tratamentului-anticoagulant-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.814-din-28.09.2023.pdf>
- În cazul în care medicul obstetrician-ginecolog constată că gravida cu intervenții pe cord în anamneză nu a fost referită la medicul cardiolog/cardiochirurg de către medicul de familie, atunci el va face această referire în mod obligatoriu.

C.1.3 Managementul clinic intranatal al femeilor cu risc de TEV

Caseta 14. Managementul perioadei intranatale al femeilor care urmează tromboprofilaxie

- În această etapă, principala problemă este riscul de complicații hemoragice la utilizarea tromboprofilaxiei farmacologice.
- În cazul unei nașteri planificate, dozele profilactice de HMMM sunt anulate cu cel puțin 12 ore înainte de naștere și pot fi reluate la cel puțin 4-6 ore după naștere, dacă nu există riscul de sângerare (dacă riscul de sângerare este mare, conduita va fi individualizată) [31].

- În caz de indicații de urgență pentru operație cezariană în timpul utilizării HNF sau HMMM, este posibil să fie utilizat un antidot, cum ar fi Protamini sulfat, la o rată de 1 mg la 100 de unități de Heparină.
- Absența sângerării poate fi determinată cel mai bine folosind datele de tromboelastografie (TEG). Paciente care prezintă un risc ridicat de sângerare (previa, placenta accreta) combinat cu dezvoltarea trombozei venoase profunde merită o atenție specială.
- Tromboza necesită administrarea imediată de anticoagulate, dar riscul crescut de sângerare este o contraindicație pentru dozele lor terapeutice. În această situație se prescriu anticoagulate luând în considerare toate riscurile evidente (sângerarea) și potențiale (embolia pulmonară fatală) pentru viața femeii. Este necesar să se rezolve de urgență nașterea și apoi se prescriu doze terapeutice de Heparină (HMMM), cu continuarea lor în combinație cu antagoniști ai vitaminei K (Warfarinum). Pentru femeile care nu alăptează este permisă administrarea ACOD.
- Nașterea prin operație cezariană depășește de patru ori riscul de TEV în comparație cu nașterea vaginală (aproximativ 3 la 1000 de pacienți). Având în vedere acest risc crescut și pe baza extrapolării din datele perioperatorii, pentru toate parturientele este recomandată îmbrăcarea ciorapilor compresivi înainte de nașterea prin cezariană cu mobilizarea precoce după intervenție. [25].
- În orice tip de naștere, compresia elastică a extremităților inferioare este utilizată înainte de externarea din spital și, de preferință, până la 6 săptămâni după naștere.
- Femeile care își administrează HMMM prenatal trebuie avertizate că, dacă au sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul, nu trebuie să-și mai injecteze HMMM.
- Acestea trebuie reevaluate la internarea în spital și dozele suplimentare trebuie prescrise de medic. Femeile însărcinate care primesc tromboprofilaxie ar trebui să fie informate despre următoarele:
 - Există un risc crescut de hemoragie post-partum (HPP) atât de >500 ml, cât și de >1000 ml în cazul utilizării anticoagulantelor prenatale. Acest lucru poate exista chiar și în cazul în care acest medicament este în doze profilactice și nu a fost administrat în ultimele 12-24 de ore.
 - Se constată un risc crescut de HPP la femeile care administrează anticoagulate prenatal în scop profilactic, dar riscul pierderii de sânge și al transfuziei de sânge nu se consideră crescut.
 - Conduita activă a perioadei de delivrență placentară este recomandată pentru femeile care urmează tromboprofilaxie antenatală.
 - În cazul în care este planificată inducerea travaliului sau nașterea, HMMM trebuie întreruptă cu 24 de ore înainte, cu elaborarea unui plan cu echipa obstetricală, echilibrând riscul de hemoragie prin anticoagularea continuă și riscul unui episod tromboembolic.

B.1 Standard. Gravidele care primesc HMMM antenatal trebuie avertizate că, dacă au sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul, vor sista administrarea HMMM. Acestea trebuie reevaluate la internarea în spital, iar dozele suplimentare vor fi prescrise de către personalul medical din staționar. **Punct de bună practică** [35].

B.2 Standard. Gravidele care primesc HMMM antenatal și care au programată operația cezariană electivă trebuie să administreze o doză tromboprofilactică de HMMM în ziua anterioară nașterii, iar în ziua intervenției, orice doză de dimineată trebuie să fie omisă. Prima doză tromboprofilactică de HMMM trebuie administrată, în absența hemoragiei post-partum, la cel puțin 4-6 ore după nașterea vaginală sau la 6-12 ore după nașterea operativă sau după operația cezariană și la cel puțin 4-6 ore după anestezia regională. **Punct de bună practică** [35].

- **B.3 Standard.** Parturientelor cu risc crescut de hemoragie, inclusiv hemoragie antepartum majoră, coagulopatie, hematom progresiv al plămii, suspexie de sângerare intraabdominală și hemoragie post-partum li se recomandă ciorapi compresivi sau dispozitive de compresie pneumatică intermitentă. De asemenea, poate fi luată în considerare heparina nefracționată conform Tabelului 5. **Punct de bună practică** [44].

- **B.4 Standard.** Dacă o parturienta dezvoltă o problemă hemoragică în timpul tratamentului cu HMMM, tratamentul trebuie oprit și trebuie solicitat sfatul unui specialist în hematologie. Tromboprofilaxia

trebuie începută sau reluată de îndată ce riscul imediat de hemoragie este redus. **Punct de bună practică** [44].

- **B.5 Standard.** La parturientele cărora li se administrează/li se vor administra doze terapeutice de HMMM, este recomandată drenarea plăgii (drenuri abdominale și teaca mușchilor dreپți abdominali) la operație cezariană, iar incizia cutanată trebuie închisă cu suturi întrerupte, pentru a permite drenajul oricărui hematom. **Punct de bună practică** [44].
- **B.6 Standard.** Evaluarea riscului de TEV trebuie repetată intrapartum și imediat post-partum. **Grad de recomandare C.**

Caseta 15. Anestezia și analgezia neuraxiale (epidurală sau spinală)

În timpul nașterii, analgezia/anestezia regională (epidurală, spinală, combinată spino-epidurală) este utilizată în prezent în 70-90% din cazuri, iar pentru a preveni o complicație atât de gravă cum este hematomul epidural, este necesar să se respecte cu strictețe intervalele de timp dintre administrarea anticoagulantelor și efectuarea anesteziei regionale și a îndepărtării cateterului din spațiul epidural (Tabelul 3). În acest context:

- Evitați blocul neuraxial la pacienții care sunt pe anticoagulanți terapeutici.
- Blocul neuraxial nu trebuie efectuat timp de 6 ore după administrarea de Heparini natrium iv.
- Heparini natrium iv nu trebuie administrat timp de 1 oră după blocarea neuraxială.
- Blocurile neuraxiale nu trebuie efectuate timp de 18 ore dacă CrCl <30 ml/min după administrarea profilactică a HMMM.
- Blocurile neuraxiale nu trebuie efectuate timp de 36 de ore după administrarea Enoxaparini natrium terapeutică dacă CrCl < 30ml/min.
- Cateterele epidurale nu trebuie îndepărtate în decurs de 12 ore după ultima doză profilactică de Enoxaparini natrium și 24 de ore de la ultima doză terapeutică.
- Evitați utilizarea concomitentă a analgeziei epidurale și a medicamentelor anticoagulante orale. Dacă aceasta este inevitabil, în cazul administrării de Warfarinum asigurați-vă că valoarea INR <1,5 înainte de blocarea neuraxială sau de îndepărtarea cateterului epidural.

B.7. Standard. Tehnicile de anestezie regională trebuie evitate până la cel puțin 12 ore după doza profilactică anterioară de HMMM. Când parturienta administrează doze terapeutice de HMMM, tehnicile de anestezie regională trebuie evitate cel puțin 24 de ore de la ultima doză de HMMM. HMMM nu trebuie administrată timp de cel puțin 4-6 ore după utilizarea rahianesteziei sau după ce cateterul epidural a fost îndepărtat, iar cateterul nu trebuie îndepărtat timp de 12 ore de la ultima administrare a HMMM. **Punct de bună practică** [44].

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

Este important să discutăm cu femeia despre implicațiile tratamentului cu HMMM pentru analgezia regională înainte de travaliu sau de operația cezariană (**Nivelul de dovezi 4**).

Tabelul 3. Anestezia regională și anticoagularea

Medicamentul	Timpul pentru efect de vârf	T1/2	Timpul acceptabil după medicament pentru realizarea blocului	Administrarea medicamentelor în timp ce cateterul este inserat	Timpul după îndepărtarea cateterului pentru următoarea doză de medicament
Heparine					
Heparini natrium SC, profilaxie	<30 min	1-2 h	4 h sau TTPA normal	Cu grijă	6 h
Heparini natrium IV, doză terapeutică	<5 min	1-2 h	4 h sau TTPA normal	Cu grijă	6 h
HMMM SC, profilaxie	4 h	3-7 h	12 h	Cu grijă	6 h
HMMM SC, tratament	4 h	3-7 h	24 h	nu	6 h
Anticoagulante orale					
Warfarinum	3-5 zile	4-5 zile	INR<1.4	nu	6 h
ACOD					
Rivaroxabanum, profilaxie	1-3 h	5- 13 h	18 h	nu	6 h
Rivaroxabanum, tratament	1-3 h	5- 13 h	24 - 48h	nu	6 h
Apixabanum*	1-3 h	12 h	24-48 h	nu	6 h
Edoxabanum	1-3 h	10-14 h	24-48 h	nu	6 h
Dabigatranum*	1-3 h	12- 17 h	Nu se recomandă	nu	-
CrCl > 80 ml/ min	0.5-2 h	15 h	48 h	nu	6 h
CrCl 50-80 ml/min	0.5-2 h	15 h	72 h	nu	6 h
CrCl 30-50 ml/min	0.5-2 h	15 h	96 h	nu	6 h
Antiplachetare					
Antiagregante	12-24 h	Ireversibil	7 zile	Fără alte precauții	Fără alte precauții
Clopidogrelum	12-24 h	Ireversibil	7 zile	nu	6 h
AINS	1-12 h	1-12 h	Fără alte precauții	Fără alte precauții	Fără alte precauții

C.1.4 Managementul clinic postnatal al femeilor cu risc de TEV

Caseta 16. Tromboprofilaxia în perioada post-partum

Riscul de TEV crește odată cu vârsta gestațională, atingând un maxim imediat după naștere. Riscul relativ post-partum este de cinci ori mai mare în comparație cu antepartum și un reviu sistematic a constatat că, riscul de TEV post-partum a variat de la 21 la 84 de ori față de starea înainte de sarcină. Riscul absolut a atins vârful în primele 3 săptămâni post-partum (421 la 100000 persoane-ani; risc de 22 de ori crescut) [44].

Conform recomandărilor ACOG - American College of Chest Physicians (2012), în absența factorilor de risc, nu este nevoie de tromboprofilaxie farmacologică. Este suficientă mobilizarea cât mai devreme a lăuzelor (**Grad de recomandare IB**). Indiferent de modalitatea de naștere și de anestezie, lăuza trebuie

mobilizată cât mai devreme posibil, la câteva ore după naștere sau intervenție chirurgicală. (Vezi Caseta 22) [31].

Puncte cheie ale administrării tromboprofilaxiei în perioada post-partum:

- Tromboprofilaxia trebuie începută sau reluată de îndată ce riscul imediat de hemoragie este redus.
- Pentru minimalizarea riscurilor de hemoragie post-partum, dozele de tromboprofilaxie de HMMM vor fi reluate la cel puțin 4-6 ore după nașterea vaginală sau între 6-12 ore după nașterea operativă sau după operația cezariană.
- Tromboprofilaxia postnatală pentru femeile care au primit HMMM antenatal ar trebui să includă un plan postnatal completat/elaborat de un medic obstetrician-ginecolog, înscris în fișa medicală obstetricală.
- Toate femeile au nevoie de reevaluare imediată după naștere, iar scorul trebuie să fie înregistrat în fișa medicală, conform Tabelului 4.
- Pentru toate femeile care necesită HMMM, trebuie să se evite orice întârziere în administrare.
- Trebuie efectuată o evaluare a factorilor de risc în urma dezvoltării oricăror complicații, cum ar fi HPP secundară, preeclampsie postnatală, infecție sau imobilitate crescută [54].

Caseta 17. Tromboprofilaxia pentru femei cu factori de risc pentru TEV după naștere

- În perioada postnatală imediată, lăuza va fi reevaluată în vederea necesității tromboprofilaxiei, luând în calcul factorii de risc prezenți și modalitatea prin care a născut.
- Evaluarea suplimentară a riscului de TEV după naștere se efectuează cu ajutorul Algoritmului Evaluarea riscului de TEV în perioada postnatală (Tabelul 4, Anexa 2). Această evaluare este în responsabilitatea medicului obstetrician-ginecolog din Secția Obstetricală/Lăuzie. În cazul în care pacienta se află în secția ATI, evaluarea se efectuează în comun cu medicul reanimatolog.
- La externare, extrasul/Carnetul Perinatal va conține informația despre necesitatea tratamentului anticoagulant, doza fiind calculată individual și durata de utilizare a acesteia.

C.1. Standard. Riscul de TEV trebuie să fie reevaluat suplimentar tuturor femeilor după naștere. **Grad de recomandare C** [44].

C.2. Standard. Toate femeile cu obezitate de gradul 3 (IMC mai mare sau egal cu 40 kg/m²), chiar și în lipsa altor factori de risc, trebuie să administreze tromboprofilaxie cu HMMM în doze adecvate greutateii lor timp de 10 zile după naștere. **Grad de recomandare D** [44].

Factorii de risc suplimentari relevanți pentru tromboprofilaxia postnatală sunt: travaliul prelungit, imobilitatea, infecția, hemoragia și transfuzia de sânge.

C.3. Standard. Femeile cu doi sau mai mulți factori de risc intermediari specificați în Tabelul 4 (Factorii de risc pentru TEV post-partum) vor administra HMMM, în doze profilactice adecvate greutateii lor, timp de cel puțin 10 zile după naștere. **Grad de recomandare C** [44].

Tabelul 4. Factorii de risc pentru TEV postnatal

• Orice TEV anterior • Orice persoană care necesită HMMM antenatal • Trombofilie cu risc crescut • Trombofilie cu risc scăzut + istoric familial	RISC CRESCUT Cel puțin 6 săptămâni de profilaxie postnatală cu HMMM
• Operația cezariană în timpul travaliului • IMC $\geq$ 40 kg/m² • Readmitere sau internare prelungită ($\geq$ 3 zile) în perioada post-partum • Orice procedură chirurgicală în puerperium, cu excepția suturării lăcerățiilor perineului imediat după naștere • Prezența comorbidităților, de exemplu, cancer,	RISC INTERMEDIAR Cel puțin 10 zile – profilaxie postnatală cu HMMM NB. Dacă persistă mai mult de 3 factori de risc, se va lua în considerare prelungirea

insuficiență cardiacă, LES activ, BII sau poliartropatie inflamatorie; sindrom nefrotic, DZ de tip I cu nefropatie, anemie falciformă, administrare intravenoasă recentă de droguri	tromboprofilaxiei cu HMMM.
• Vârsta >35 de ani • Obezitate (IMC ≥ 30 kg/m²) • Paritate ≥ 3 • Fumătoare • Operație cezariană electivă • Antecedente familiale de TEV • Trombofilie cu risc scăzut • Dilatarea varicoasă a venelor • Infecție sistemică curentă • Imobilitate, de exemplu, paraplegie, călătorii pe distanțe lungi • Preeclampsie • Sarcină multiplă • Naștere prematură în această sarcină (<37+0 săptămâni) • Moartea antenatală a fătului în această sarcină • Forceps rotațional cavităar sau naștere operativă • Trăvaliu prelungit (>24 de ore) • HPP >1 litru sau transfuzie de sânge	A. Doi sau mai mulți factori de risc identificați din listă – RISC INTERMEDIAR B. Mai puțin de doi factori de risc – RISC MINIM Mobilizare timpurie și evitarea deshidratării

Caseta 18. Tromboprofilaxia post-partum pentru pacientele cu TEV în anamneză

- Deoarece riscul de TEV este mai mare în perioada postnatală decât în cea antenatală, toate femeile cu TEV anterior trebuie să-și continue profilaxia cu HMMM timp de 6 săptămâni după naștere.
- Pacientele cu TEV recurent care administrează tratament anticoagulant oral pe termen lung trebuie să continue HMMM până când revin la Warfarinum sau un alt agent medicamentos oral [44].

C.4. Standard. Tuturor femeilor cu antecedente de TEV confirmat trebuie să li se ofere tromboprofilaxie cu HMMM sau Warfarinum pentru cel puțin 6 săptămâni post-partum, indiferent de modalitatea de naștere. **Grad de recomandare B** [44].

Caseta 19. Tromboprofilaxia post-partum pentru pacientele cu trombofilie diagnosticată antenatal

C.5. Standard. Femeile cu trombofilie, fără TEV în anamneză, trebuie să fie examinate atât în funcție de nivelul de risc asociat cu trombofilia lor, cât și de prezența sau absența antecedentelor familiale sau a altor factori de risc asociați. **Grad de recomandare C** [44].

C.6. Standard. Femeile cu antecedente familiale de TEV și trombofilie identificată trebuie să administreze tromboprofilaxia timp de 6 săptămâni după naștere. **Grad de recomandare D** [44].

Caseta 20. Tromboprofilaxia post-partum pentru femeile care au născut prin operație cezariană

- Calea de naștere poate modifica riscul de TEV. Riscul de TEV asociat cu operația cezariană este mai mare față de cel asociat cu nașterea vaginală. Majoritatea femeilor care dezvoltă TEV după cezariană au și alți factori de risc, ca:
 - sarcină gemelară,
 - obezitate,

- preeclampsie severă,
 - intervenție chirurgicală repetată,
 - imobilizare și
 - placenta praevia.
- Este important să se ia în considerație condițiile în care se efectuează intervenția chirurgicală. Cezariana de urgență, înțeleasă ca o operație cezariană neprogramată sau neplanificată, este asociată cu un risc de două ori mai mare de TEV comparativ cu operația cezariană planificată. În cazul unei operații cezariene neprogramate, riscul de TEV depășește de patru ori pe cel posibil în caz de naștere vaginală (Nivelul de dovezi 2++ RCOG) [26].
- C.7. Standard.** Tuturor femeilor care au născut prin operație cezariană li se va efectua tromboprofilaxia cu HMMM timp de 10 zile după naștere, cu excepția celor care au avut o operație cezariană electivă, pentru care ar trebui luată în considerare tromboprofilaxia cu HMMM timp de 10 zile după naștere, doar dacă prezintă factori de risc suplimentari (Tabelul 4. Factori de risc pentru TEV post-partum). **Grad de recomandare C** [44].

Caseta 21. Durata administrării tratamentului anticoagulant în perioada post-partum

- **C.8. Standard.** Evaluarea riscului de TEV trebuie efectuată la fiecare femeie cel puțin o dată după naștere și înainte de externare cu prescrierea și administrarea HMMM (de sinestătător). **Punct de bună practică** [44].
- **C.9. Standard.** Tromboprofilaxia trebuie continuată timp de 6 săptămâni la femeile cu risc ridicat și timp de 10 zile la femeile cu risc intermediar (vezi Anexa 2). **Grad de recomandare B** [44].
- **C.10. Standard.** La femeile care au factori de risc suplimentari persistenți (care durează mai mult de 10 zile post-partum), cum ar fi:
 - internarea prelungită,
 - infecția plăgii sau
 - intervenția chirurgicală în puerperiu,
 tromboprofilaxia trebuie prelungită până la 6 săptămâni sau până când factorii de risc suplimentari nu mai sunt prezenți. **Grad de recomandare C** [44].
- **C.11. Standard.** Lăuzelor care sunt internate cu COVID-19 confirmat sau suspectat în decurs de 6 săptămâni post-partum, trebuie să li se ofere tromboprofilaxie pe durata internării și pentru cel puțin 10 zile după externare. Durata tromboprofilaxiei se va extinde până la 6 săptămâni post-partum pentru femeile cu morbiditate continuă semnificativă. **Grad de recomandare D** [44].
- **C.12. Standard.** Lăuzele cu SAF și episoade trombotice anterioare, obligatoriu vor administra tromboprofilaxie cu HMMM timp de 6 săptămâni post-partum. După naștere, ele pot fi trecute pe terapie cu antagoniști de vitamina K și ar trebui să rămână pe terapie anticoagulantă pe durata întregii vieți. Terapia cu antagoniști de vitamina K va ținti un INR de 2,0-3,0. Warfarinum se administrează timp de 4-6 săptămâni până la un nivel al INR-ului între 2,0-3,0, cu suprapunerea inițială de HMMM până la nivelul INR-ului $\geq 2,0$. **Grad de recomandare C** [49].
- Femeile care necesită mai mult de 6 săptămâni de terapie anticoagulantă postnatal pot fi trecute la Warfarinum sau la un anticoagulant oral direct, dacă nu alăptează. Pentru a evita tromboza paradoxală și necroza cutanată indusă de Heparină, femeile tratate cu Warfarinum trebuie să administreze concomitent HMMM în doză ajustată sau HNF până la o valoare a INR situată în intervalul terapeutic (2,0 -3,0) timp de 2 zile consecutiv. Warfarinum poate fi inițiată concomitent cu compuși de Heparină cu doză ajustată în perioada postnatală.
- Pentru femeile cu valve cardiace mecanice, Warfarinum poate fi reluată la 24 de ore după naștere, cu suprapunere intravenoasă de HNF timp de 2-3 zile (sau HMMM subcutanat) până la tratament cu Warfarinum.
- Pacientele fără valve cardiace mecanice, care au nevoie de mai mult de 6 săptămâni de anticoagulare,

pot fi trecute la anticoagulant oral atunci când riscul de sângerare post-partum a scăzut (de obicei 1-2 săptămâni). Doza inițială de Warfarinum este de 5 mg pe zi, timp de 2 zile, dozele ulterioare fiind ajustate prin monitorizarea INR. Pentru femeile care necesită doar 6 săptămâni de terapie anticoagulantă post-partum, utilitatea Warfarinum este limitată, deoarece necesită frecvent 1-2 săptămâni de administrare înainte de a se atinge un interval țintă. În consecință, multe paciente optează pentru a continua HMMM pentru o perioadă de 6 săptămâni. Dat fiind faptul că Warfarinum, HMMM și HNF nu se acumulează în laptele matern și nu induc un efect anticoagulant la sugar, aceste anticoagulante sunt compatibile cu alăptarea [3].

Notă. Se va solicita sfatul medicului cardiolog în ceea ce privește tratamentul anticoagulant la paciente cu valve cardiace mecanice.

C.2 TROMBOPROFILAXIA NEMEDICAMENTOASĂ

Caseta 22. Profilaxia mecanică TEV

- Metodele mecanice de profilaxie includ ciorapii elastici și utilizarea dispozitivelor de compresie pneumatică intermitentă sau a pompelor venoase de picior. Aceste metode cresc întoarcerea venoasă și/sau reduc staza în venele membrelor inferioare. Chiar dacă pot preveni apariția de TVP la pacienții imobilizați, nu s-a dovedit eficiența lor în reducerea riscului de deces sau de TEP. Cu toate acestea, prin absența potențialului hemoragic, pot fi utilizate singure la pacientele cu risc crescut de sângerare. La pacientele fără risc de sângerare, eficiența lor crește prin asociere cu tromboprofilaxia farmacologică.
- Dintre metodele mecanice de profilaxie a TEV, cea mai utilizată este purtarea ciorapilor elastici externi. Din punct de vedere practic, trebuie să fie alese dispozitive mecanice de dimensiuni adecvate, care să nu împiedice mobilizarea membrelor și să se facă scurte pauze în utilizarea acestora în decurs de 24 de ore [24]. Dispozitivele de compresie pneumatică intermitentă sunt indicate frecvent femeilor însărcinate în timpul pauzei, când anticoagularea este oprită din cauza debutului travaliului și nașterii. Cu toate acestea, nu există dovezi care să susțină această indicație [7, 8, 44]. Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor [3] recomandă acest lucru la pacientele supuse operației de cezariană, iar în Ghidurile din Australia și Noua Zeelandă, recomandarea este, prin consens, și pentru toate femeile cu TVP [37, 38].

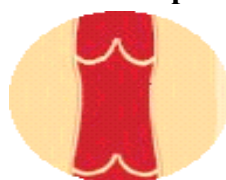
D.1. Standard. Utilizarea ciorapilor compresivi aplicați corespunzător, de mărime adecvată și care asigură compresia gradată cu o presiune la gambe de 14-15 mmHg, este recomandată în sarcină și după naștere tuturor femeilor care sunt internate în staționar și au contraindicație pentru HMMM. **Punct de bună practică.**

D2. Standard. Utilizarea ciorapilor antiembolism (AES) de mărime adecvată aplicați corespunzător și care asigură compresie gradată cu o presiune la gambe de 14-15 mmHg este recomandată în sarcină și puerperiu femeilor care călătoresc pe distanțe lungi pentru mai mult de 4 ore. **Grad de recomandare D.**

Ciorapii compresivi micșorează diametrul venelor superficiale și profunde



A. Fără acțiunea ciorapului



B. Sub acțiunea ciorapului

Contraindicații:

- boală arterială periferică suspectată sau confirmată
- grefă by-pass de arteră periferică
- neuropatie periferică sau alte cauze de deficiențe senzoriale
- orice condiții locale în care ciorapii pot provoca daune, de exemplu, piele fragilă „hârtie

- absorbantă”, dermatită, gangrenă sau grefă recentă a pielii
- alergii cunoscute la materialul din care sunt confecționați ciorapii
- insuficiență cardiacă cu edem sever al piciorului sau edem pulmonar cauzat de insuficiența cardiacă congestivă
- dimensiune sau formă neobișnuită a piciorului
- deformări majore la nivelul membrelor care împiedică îmbrăcarea corectă [44].

Caseta 22. Mobilizarea precoce a pacienților

Este demonstrat că imobilizarea este un factor de risc esențial pentru TEV și poate crește incidența acestuia de până la 10 ori.

Astfel, mobilizarea precoce și susținută sau, la paciențele la care acest lucru nu este posibil, mobilizarea activă și pasivă a membrelor inferioare, are un rol deosebit în tromboprofilaxie.

D.3. Standard Indiferent de modalitatea de naștere și de anestezie, lăuzele trebuie mobilizate cât mai devreme posibil, la câteva ore după naștere sau intervenția chirurgicală. **Grad de recomandare B.** [44].

C.3 TROMBOPROFILAXIA MEDICAMENTOASĂ (18 Standarde)

Caseta 23. Anticoagulantele

Medicamentele disponibile pentru profilaxie și tratament anticoagulant sunt următoarele:

1. Heparină cu masă moleculară mică (HMMM): Enoxaparină natrium, Nadroparină calcium ș.a.
2. Heparină de sodiu nefracționată (HNF) – Heparin natrium
3. Fondaparinuxum sodium
4. Antagoniști ai vitaminei K: Warfarinum, Acenocoumarolum, Phenprocoumonum*
5. Anticoagulate orale directe (ACOD): Dabigatranum*, Rivaroxabanum, Apixabanum*, Edoxabanum.

Notă: Anticoagulatele orale directe (ACOD) nu trebuie să fie utilizate pentru tromboprofilaxie în timpul sarcinii din cauza efectelor adverse asupra embrionului și fătului!

***Medicamentele marcate în continuare în text cu simbolul asterisc (*) nu sunt înregistrate la etapa de elaborare a PCN în Nomenclatorul de stat al medicamentelor din RM [25].**

Caseta 24. Heparinele cu masă moleculară mică

- Heparinele cu masă moleculară mică (HMMM) sunt, prin consens, medicamentele de preferat pentru tromboprofilaxie farmacologică în timpul sarcinii și în post-partum. Datorită dimensiunii sale moleculare mari, HMMM nu pot traversa bariera placentară și, prin urmare, pot fi utilizate de femei în timpul sarcinii.
- Administrarea HMMM este sigură în sarcină și alăptare, nu a fost asociată cu hemoragia fetală sau cu efecte teratogene asupra fătului [3].
- Este tratamentul indicat pentru femeile însărcinate și cele care alăptează, datorită tolerabilității bune și profilului de dozare convenabil care nu necesită monitorizare de rutină [8]. Comparativ cu heparina nefracționată, HMMM sunt superioare în reducerea complicațiilor trombotice, a sângerărilor majore și a deceselor. Au eficacitate similară în reducerea recurenței TEV, o activitate anti-Xa mai mare, o farmacocinetică mai previzibilă, un risc egal de sângerare de orice cauză și un risc mai scăzut de trombocitopenie indusă de heparină [18]. Prin urmare, sunt anticoagulantul de preferat pentru gravidele cu rata filtrării glomerulare (RFG) > 30 ml/min [8].
- Cele mai frecvente efecte adverse la administrarea HMMM sunt vânătăile locale și iritația pielii în locul injectării. Dacă reacția cutanată este severă sau provoacă disconfort, se poate lua în considerare

înlocuirea cu o altă HMMM sau cu un alt anticoagulant non-heparinic direct (Fondaparinuxum sodium, Danaparoidum*) [3].

- **Enoxaparini natrium** - HMMM ce inhibă în principal protrombinaza (Factor Xa) și inhibă slab trombina (Factor IIa). Enoxaparini natrium este HMMM cea mai utilizată. Enoxaparini natrium afectează doar moderat raportul TTPA, astfel TTPA ar trebui să fie măsurată doar în cazul supradozajului suspectat și nu trebuie monitorizată de rutină.

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

E.1. Standard. Heparinele cu masă moleculară mică (HMMM) sunt medicamentele de preferat pentru prevenirea și tratamentul tromboembolismului venos în sarcină: perioada antenatală și post-partum (A), cu excepția pacientelor cu trombocitopenie indusă de heparină sau a pacientelor cu insuficiență renală. Pentru pacientele cu insuficiență renală, este preferată heparina nefracționată. **Grade de recomandare A, B.** [3, 35, 44, 53].

E.2. Standard. Medicul obstetrician-ginecolog va alege anticoagulantul, va prescrie doza și perioada de administrare a acestuia (cu notare în Fișa personală a gravidei și lăuzei, în Fișa obstetricală de staționar, în extrasul 024e – după caz). **Punct de bună practică.** [44].

E.3. Standard. În cazul disfuncției renale severe (clearance creatinină <30 ml/min), efectul acestor medicamente poate cumula, crescând astfel riscul de sângerare. Pentru prevenirea unor situații de acest fel, se recomandă evaluarea funcției renale înaintea prescrierii anticoagulantelor care se elimină pe cale renală, în special la femeile cu diabet zaharat și la cele cu risc înalt de sângerare. **Grad de recomandare A** [3].

A se vedea și: **Caseta 33. Contraindicații de utilizare a HMMM**

Caseta 25. Heparinele nefracționate

- Heparinele nefracționate (HNF) sunt de preferat pentru gravidele cu disfuncție renală severă (GFR <30 ml/min). Pot fi administrate intravenos sau subcutanat, iar dozarea necesită ajustare corespunzător greutății femeii [8]. HNF pot fi, de asemenea, considerate ca terapie de tranziție înainte de naștere sau înainte de o intervenție chirurgicală, deoarece oferă un management mai bun al timpului de înjumătățire a heparinei și o inversare rapidă a efectelor anticoagulante.
- HNF și Danaparoidum* (un heparinoid), la fel ca HMMM, nu traversează placenta și sunt sigure pentru făt [10].
- Beneficiile HNF constau în faptul că au un timp de înjumătățire mai scurt decât HMMM și o inversare mai completă a activității sale de către Protamini sulfat [44]. Intervalul necesar între o doză profilactică de HNF și analgezia sau anestezia regională este mai mic (4 ore) decât în cazul HMMM (12 ore), iar riscul cu privire la hematoamele neuraxiale după administrarea HNF este mai mic. În același timp, administrarea HNF este asociată cu un risc crescut de trombocitopenie indusă de Heparină.
- O strategie alternativă în unele spitale este trecerea de la HMMM la HNF în sarcina la termen (37 de săptămâni), însă această conduită se bazează doar pe opinia unor experți, deoarece dovezile științifice sunt insuficiente [16].
- HNF poate fi considerată o alternativă bună pentru tromboprofilaxie atunci când HMMM nu poate fi utilizată sau dacă HNF are avantaje clare față de HMMM, de exemplu, la femeile cu risc crescut de complicații hemoragice sau la femeile cu insuficiență renală severă, la femeile cu TEV acut după a 36-a săptămână de gestație sau la femeile suspecte de a avea EP masivă. Femeile cu EP confirmată și compromise hemodinamic, care sunt candidate pentru tromboliză ulterioară, trebuie, de asemenea, să primească HNF în faza inițială până la luarea unei decizii definitive de tratament [61, 51].
- La femeile care dezvoltă TVP sau EP proximală acută după a 37-a săptămână de gestație, riscul de EP

simptomatică în timpul travaliului este substanțial crescut. În aceste cazuri, o naștere planificată poate fi benefică, fie prin inducerea travaliului, fie prin operație de cezariană electivă, deoarece aceasta permite cronometrarea evenimentelor și reduce timpul fără anticoagulare adecvată [51, 33]. În aceste situații, femeile tratate cu HMMM pot fi trecute la o perfuzie continuă de HNF cu cel puțin 36 de ore înainte de inducerea travaliului sau a operației cezariene [45]. HNF are un timp de înjumătățire mai scurt și trebuie întreruptă cu 4-6 ore înainte de nașterea planificată. Alternativ, dacă se estimează că riscul de EP este semnificativ crescut, viteza de perfuzie poate fi micșorată (de exemplu, 400-600 UI/h) [11] pentru a menține anticoagularea cât mai mult posibil, iar perfuzia poate fi întreruptă pentru perioada de expulzie. Perfuzia poate fi reluată la 4-6 ore după naștere, dacă nu există complicații hemoragice.

- Deși HNF poate fi utilizată în timpul sarcinii atât pentru profilaxia, cât și pentru tratamentul tromboembolismului, HMMM are un profil de siguranță mai bun decât HNF, iar incidența sângerării și a altor complicații este mai mică la gravidele care primesc HMMM comparativ cu HNF [10].
- HNF va fi utilizată în locul HMMM la pacientele care pot necesita tromboliză, la cele cu risc crescut de hemoragie și la cele cu rata filtrării glomerulare (clearance creatinină) mai mic de 30 ml/min.
- **E.4. Standard.** La femeile cu risc foarte mare de tromboză, heparina nefracționată este preferată comparativ cu HMMM în perioada peripartum, când există un risc crescut de hemoragie sau când poate fi necesară o anestezie regională. **Gradul de recomandare D** [44].
- **E.5. Standard.** Orice femeie cu risc crescut de hemoragie și la care continuarea tratamentului cu Heparină este considerată esențială trebuie tratată cu HNF până când nu mai sunt depistați factori de risc pentru hemoragie. **Grad de recomandare D**. [44].

Caseta 26. Pentazaharidele

- Fondaparinuxum sodium este un inhibitor sintetic, înalt selectiv al factorului Xa.
- Se administrează subcutanat, are răspuns rapid și timp de înjumătățire prelungit. Fondaparinuxum sodium este o alternativă acceptată la HNF și HMMM. Doza de Fondaparinuxum sodium folosită în tromboprofilaxie este de 2,5 mg sc, o dată pe zi.
- **E.6. Standard.** La femeile gravide care nu tolerează HMMM sau HNF, care au reacții cutanate severe la heparine sau cele cu trombocitopenie indusă de heparină curentă sau în antecedente, dar care necesită tratament anticoagulant, se vor administra anticoagulante, cum sunt Fondaparinuxum sodium sau Danaparoidum*. Dozele și managementul acestor anticoagulante vor fi discutate cu medicul hematolog sau specialistul în hemostază și tromboze. **Grad de recomandare D** [44, 53].

Caseta 27. Anticoagulantele orale

- **Antagoniștii vitaminei K** (Warfarinum, Acenocoumarolum) traversează placentă și sunt asociate cu defecte fetale, în special dacă sunt administrate între a 6-a și a 12-a săptămână de sarcină, atunci când fătul este cel mai vulnerabil la deficitul de vitamina K [28]. Antagoniștii vitaminei K reduc sinteza proteinelor dependente de vitamina K, care sunt esențiale pentru dezvoltarea normală a fătului, mărin­d riscul de malformații fetale, cum ar fi anomaliiile osoase, ale sistemului nervos central și oculare [41]. În plus, utilizarea lor în primul trimestru este asociată cu un potențial crescut de avort spontan. Antagoniștii vitaminei K (Warfarinum) sunt siguri în perioada postnatală pentru mamele care alăptează și, dacă este necesar, pot fi prescriși din prima zi după naștere.
- **Anticoagulantele orale directe (ACOD)** (Dabigatranum, Rivaroxabanum, Apixabanum, Edoxabanum) au înlocuit în mare măsură antagoniștii vitaminei K în tratamentul și prevenirea TEV. În timpul sarcinii, însă, profilul lor de siguranță nu a fost studiat în detalii, iar dovezi despre siguranța anticoagulantelor orale directe la gravide nu există. Studiile pe animale au documentat transferul lor prin placentă și prezența lor în laptele matern. Pentru femeile care administrează ACOD și care planifică

conceperea unei sarcini se recomandă trecerea la HMMM. Pentru femeile cu o sarcină neplanificată care administrează ACOD, recomandarea este trecerea la HMMM atunci când sarcina este diagnosticată. **Prin urmare, utilizarea ACOD la femeile însărcinate și la femeile care încearcă să rămână însărcinate este în prezent contraindicată.** Cu toate acestea, Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor sugerează că ACOD ar putea fi luate în considerare pentru tromboprofilaxie în perioada postnatală la femeile care nu alăptează [3].

- **E.7. Standard.** Din cauza efectelor adverse asupra fătului, AVK/anticoagulatele indirecte nu trebuie să fie utilizate pentru prevenirea sau tratamentul TEV în perioada antenatală. **Gradul de recomandare C** [44].

Notă: Warfarinum trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesară, de ex. femeile cu valve cardiace metalice. **Grad de recomandare B.** În acest caz trebuie elaborat urgent un plan individualizat împreună cu medicul cardiolog. Administrarea Warfarinum poate fi reîncepută în a 5-a – a 7-a zi post-partum. HMMM trebuie continuată până când INR se află în intervalul țintă pentru pacienta respectivă. **Warfarinum este sigură în perioada de alăptare.**

- **E.8. Standard.** Medicii trebuie să consilieze femeile care urmează terapie pe termen lung cu antagoniști ai vitaminei K sau cu anticoagulate orale cu acțiune directă despre riscurile fetale ale acestor medicamente (hemoragii intraventriculare, cefalohematom). **Punct de bună practică** [48].
- **E.9. Standard.** La gravide, se va evita utilizarea anticoagulantelor directe orale (inhibitorilor orali direcți ai trombinei și a inhibitorilor factorului Xa). **Grad de recomandare 1C.**
- **E.10. Standard.** Pentru femeile care necesită administrarea antagoniștilor vitaminei K pe termen lung, care încearcă să rămână gravide și care sunt candidate pentru substituția cu HMMM, se recomandă efectuarea frecventă a testelor de sarcină și înlocuirea antagoniștilor vitaminei K cu HMMM atunci când survine sarcina (**Grad de recomandare 2C**). Deoarece embriopatia indusă de Warfarinum este puțin probabilă din expunerea la Warfarinum înainte de 6 săptămâni de sarcină, această opțiune este recomandată de ghidurile disponibile [44].

Notă. Pentru femeile care consideră mai puțin importantă evitarea riscurilor, a neplăcerilor și costurilor asociate cu terapia de durată cu HMMM în așteptarea sarcinii, dar acordă prioritate reducerii la minimum a riscurilor de avort spontan precoce asociat cu terapia cu antagoniști ai vitaminei K, este rezonabilă tranziția la HMMM în timpul încercării de a concepe sarcina.

Caseta 28. Antiplachetarele/antiagregantele

Mai multe studii clinice și meta-analize au demonstrat că, la pacientele cu antecedente de SAF/avort recurent, combinația dintre HMMM și Acidum acetylsalicylicum îmbunătățește rezultatele la naștere, dar nu are efect asupra incidenței și severității TEV matern. Rolul profilactic al Acidum acetylsalicylicum în rândul gravidelor fără SAF nu este demonstrat.

E.11. Standard. Acidum acetylsalicylicum nu este recomandat ca tromboprofilaxie la pacientele obstetricale, dar poate fi necesar la gravidele cu risc moderat sau înalt de preeclampsie. **Grad de recomandare D** [3, 44].

Notă. Tratamentul cu antiagregante nu reprezintă o contraindicație pentru tromboprofilaxia cu Heparină. *Vezi Protocolul clinic național -202 „Stările hipertensive în timpul sarcinii”, ediția II*

Caseta 29. Dozele de anticoagulate utilizare pentru tromboprofilaxie

- **E.12. Standard.** Calcularea dozelor de HMMM se bazează pe greutatea pacientei, exprimată în kg, și nu pe indicele masei corporale (IMC). Pentru calcularea dozei de tromboprofilaxie, se va utiliza greutatea pacientei înainte de sarcină (în kg) sau, dacă aceasta nu se cunoaște, se va utiliza cea mai recentă greutate a ei. **Grad de recomandare B** [44].

Notă. Pentru majoritatea gravidelor cu tromboprofilaxie antenatală, doza de HMMM se calculează pe

baza greutății la prima consultație sau la luarea în evidență. Cele mai recente recomandări sugerează utilizarea dozelor fixe profilactice de HMMM și nu a dozelor mari sau ajustate în timpul perioadei prenatale.

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

- Dozarea HMMM și HNF se bazează pe o strategie cu doză scăzută (profilactică), intermediară sau terapeutică; dozele fiind ajustate în funcție de gradul de risc și de creșterea în greutate asociată cu sarcina. Nu există un consens la momentul actual cu privire la regimul optim de dozare a anticoagulantelor care trebuie folosit pentru reducerea riscului trombotic în sarcină. Pe măsură ce s-au acumulat mai multe cunoștințe despre farmacocinetica și farmacodinamia HMMM la gravide, s-a demonstrat că, femeile însărcinate metabolizează heparina în mod diferit comparativ cu populația generală. Volumul de distribuție și clearance-ul renal sunt diferite, astfel încât femeile însărcinate necesită doze profilactice mai mari pentru a obține același efect anticoagulant – în special femeile cu risc mai mare de TEV (de exemplu, femeile care au avut un TEV asociat estrogenilor din contraceptivele orale sau femeile cu trombofilie moștenită și antecedente familiale de TEV). Astfel, numeroase ghiduri recomandă pentru tromboprofilaxie utilizarea HMMM în doză intermediară, iar apoi ajustată pe măsură ce pacienta adaugă în greutate în timpul sarcinii [10]. Unele ghiduri internaționale recomandă ca tromboprofilaxia cu utilizarea de doze intermediare să se limiteze la paciențele cu risc crescut și la paciențele în stare critică [10, 33].
- Dozele terapeutice de HMMM trebuie folosite în tratamentul unui TEV existent sau pentru prevenirea TEV la paciențele cu factori de risc extrem de înalt (ex: antecedente personale de tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară). La fel, dozele terapeutice sunt utilizate în timpul sarcinii la gravidele cu valve cardiace mecanice cu risc excepțional de mare pentru complicații trombotice. Astfel, dacă o pacientă are nevoie de tratament anticoagulant de intensitate maximă pentru a trata un TEV sau pentru o valvă cardiacă mecanică, se va indica Enoxaparină natrium în doză terapeutică, cu administrare de două ori pe zi.
- Desigur, orice beneficiu potențial al anticoagularii cu doză terapeutică trebuie corelat cu riscul concurent de sângerare majoră și este nevoie de mai multă muncă pentru a stabili care anticoagulant conturează profilul optim risc–beneficiu.
- Utilizarea dozelor intermediare de HMMM este o alternativă atractivă de folosire a anticoagulantelor în doză completă terapeutică, în special dacă tromboza venoasă limitată apare în perioada sarcinii timpurii, în asociere cu factori de risc tranzitorii (de exemplu, TVP distală după imobilizare). Unii cercetători/specialiști au definit doza intermediară ca orice doză mai mică de 75% din doza terapeutică completă și mai mare decât o doză profilactică [27]. La paciențele care administrează deja anticoagulante sau care au trombofilii cu risc crescut, cum ar fi cele cu deficit de AT moderat până la sever sau SAF cu tromboză anterioară, se va folosi o doză de 75% din doza terapeutică de HMMM pe toată durata sarcinii.
- Doza de HMMM trebuie ajustată la greutatea post-partum a pacientei, deoarece s-au observat niveluri supratherapeutice de HMMM atunci când doza antenatală a fost continuată după naștere.
- Calcularea dozei de anticoagulant pentru tromboprofilaxie se face strict individual pentru persoană, punând în balanță riscul și beneficiul dozei terapeutice complete și a celei intermediare reduse.

Tabelul 5. Dozele profilactice și terapeutice ale heparinelor în populația obstetricală [3]

		Categoria FDA în sarcină	Timpul de înjumătățir e	Greutatea moleculară, (Da)	Doza profilactică	Doza terapeutică
Heparina nefracționată		C	0.5-2 ore	15,000	3 × 5000 U/zi 2 × 7500 U/zi	Iv/kg; TTPa 60-80 s

Heparine cu greutate moleculară mică	Certoparinum natrium*	B	4.6 ore	5600	1 × 3000 U/zi	2 × 8000 U/zi
	Dalteparinum natrii*	B	2-2.3 ore	5000	1 × 5000 U/zi	1 × 200 U/kg/zi 2 × 100 U/kg/zi
	Enoxaparini natrium	B	4.5 ore	4500	1 × 40 mg/zi	2 × 1 mg/kg/zi
	Nadroparini calcium	C	3.7 ore	4300	1 × 2850 U/zi	2 × 90 U/kg/zi
	Tinzaparinum *	B	3.3-3.5 ore	6500	1 × 3500 U/zi	1 × 175 U/kg/zi
	Fondaparinuxum sodium	B	17-21 ore	1728	1 × 2.5 mg/zi 2 × 750 U/zi	1×5 mg/zi (<50 kg) 1×7.5 mg/zi (50–100 kg) 1×10 mg/zi (>100 kg)
	Danaproidul sodic*	B	25 ore	6000		Iv; nivel anti-Xa 0.5–0.80 UI/ml

FDA: TTPa: timpul de tromboplastină parțial activată; Da: Dalton.

Medicamentele marcate în continuare în text cu semnul asterisc () nu sunt înregistrate la etapa de elaborare a protocolului în Nomenclatorul de stat al medicamentelor din Republica Moldova.

Tabelul 6. Regimurile de tromboprofilaxie cu doze de Heparină cu masă moleculară mică (HMMM) calculate în funcție de greutatea femeii

RCOG, Colegiul Regal al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2015 [44]		
Greutatea	Enoxaparini natrium	Dalteparinum
<50 kg	20 mg/zi	2500 U/zi
50-90 kg	40 mg/zi	5000 U/zi
91-130 kg	60 mg/zi	7500 U/zi *
131-170 kg	80 mg/zi	10000 U/zi *
>170 kg	0.6 mg/kg/zi	75 U/kg/zi *
Doza profilactică înaltă (intermediară) pentru femeile cu greutatea de 50-90 kg	40 mg 12/12 ore	5000 U 12/12 ore
Doza terapeutică antenatală	1 mg/kg/12 ore	100 U/kg/12 ore
Doza terapeutică postnatală	1.5 mg/kg/12 ore	200 U/kg/zi
ACOG – Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor, 2018 [3].		
Doza profilactică	Enoxaparini 40 mg SC, 1 dată pe zi	Dalteparinum, 5000 U SC, 1 dată pe zi
Doza intermediară	Enoxaparini 40 mg SC, 12/12 ore	Dalteparinum, 5000 U SC, 12/12 ore
Doza ajustată (terapeutică)	Enoxaparini 1 mg/kg SC, 12/12 ore	Dalteparinum, 200 U/kg, 1 dată pe zi

* - poate fi administrat în 2 doze separate

Tabelul 7. Regimurile de tromboprofilaxie cu doze de heparină nefracționată (ACOG) [3]

Regim	Dozaj
Heparina nefracționată – doza profilactică	5,000-7,500 U SC 12/12 ore, în trimestrul 1 7,500-10,000 U SC 12/12 ore în trimestrul 2 10,000 U 12/12 ore în trimestrul 3
Doza ajustată (terapeutică) de heparină nefracționată (TTPa)	≥10,000 U, SC 12/12 ore, ajustată pentru aPTT între 1,5-2,5 x control la 6 ore după injectare

Caseta 30. Durata tromboprofilaxiei

- Durata tromboprofilaxiei este un element esențial care determină eficiența acesteia. Ca regulă generală, profilaxia tromboembolismului venos se efectuează până în momentul în care riscul embolic se reduce sau dispare.
- Femeile care administrează HMMM în perioada sarcinii trebuie avertizate că, dacă au o sângerare vaginală sau odată ce începe travaliul, nu trebuie să mai injecteze HMMM.
- Acestea trebuie reevaluate la internarea la spital, iar dozele suplimentare trebuie prescrise de medic.
- Dacă o femeie dezvoltă o problemă hemoragică în timpul tratamentului cu HMMM, tratamentul va fi oprit și va fi solicitat consultul unui specialist hematolog. Tromboprofilaxia trebuie reluată de îndată ce riscul imediat de hemoragie este redus.

Caseta 31. Monitorizarea tratamentului/profilaxiei cu anticoagulante

- Nu este necesară monitorizarea de rutină a efectului anticoagulant, în cazul pacientelor care administrează doze profilactice (utilizând D-dimerii, protrombina, INR). Cu excepția cazurilor de:
 - obezitate (IMC > 30 kg/m²)
 - risc crescut de sângerare.
- În cazul utilizării dozelor de tratament se poate folosi markerul Anti-Factor Xa.

Monitorizarea activității reziduale a Factorului Xa – (Anti-Factor Xa)

- În general, studiile realizate denotă că, monitorizarea activității reziduale a Factorului Xa (anti-Xa) nu a îmbunătățit rezultatele tratamentului, deoarece are valoare predictivă limitată pentru complicații hemoragice sau pentru eficacitate antitrombotică, de aceea nu este recomandată [8].
- Cu toate acestea, monitorizarea factorului anti-Xa trebuie luată în considerație în anumite situații, cum ar fi TEV recurent sub terapie cu anticoagulante, tratamentul pacientelor obeze sau al pacientelor cu insuficiență renală [28]. În aceste cazuri, nivelurile maxime de anti-Xa sunt determinate la 4-6 ore după administrarea dozei de HMMM, iar doza este titrată pentru a atinge un nivel de la 0,6 până la 1,2 U/ml. Nivelurile terapeutice ale anti-Xa se monitorizează la fiecare 4-6 săptămâni după modificarea dozei de HGGM [3].

E.13. Standard. Monitorizarea nivelului de anti-Xa nu este necesară pentru femeile care primesc doze profilactice de HMMM. **Grad de recomandare D** [44].

E.14. Standard. Monitorizarea de rutină a numărului de trombocite la femeile care administrează doze profilactice de HMMM nu trebuie efectuată. Este necesară monitorizarea numărului de trombocite numai la femeile care au fost expuse anterior la HNF. **Grad de recomandare B** [44].

E.15. Standard. Determinarea curentă a numărului de trombocite trebuie să fie efectuată tuturor gravidelor la internarea în travaliu sau înainte de nașterea prin cezariană. **Grad de recomandare B** [3].

- Notă.** La pacientele obstetricale, care sunt în perioada postoperatorie și care primesc HNF ar trebui să li se efectueze monitorizarea numărului de trombocite la fiecare 2-3 zile, din ziua a 4-a până în ziua a 14-a sau până când heparina este oprită [44].
- Un alt parametru important de care se va tine cont la pacientele care administrează doze terapeutice de anticoagulante este CrCl:
 - La pacienții cu CrCl 15-29 ml/min: Utilizați Enoxaparini natrium 20 mg zilnic.
 - La pacienții cu CrCl <15 ml/min: Utilizați HNF SC 5000 unități de două ori pe zi. Enoxaparini natrium este contraindicat.
 - În timpul sarcinii, din cauza specificului circulației placentare, o anumită concentrație de D-dimeri este prezentă în mod constant în organism, deci nu este posibilă utilizarea unui algoritm de diagnostic bazat pe scara Wells. Creșterea nivelului de Monomer de fibrină (>10,0 μg / ml) este singurul biomarker precoce pentru diagnosticul de laborator al emboliei pulmonare (EP) și al trombozei venoase profunde (TVP) la femeile gravide.

Tabelul 8. Doza terapeutică a Enoxaparini natrium în funcție de masa corporală și funcția renală

	Doza de Enoxaparini natrium (1 mg de Enoxaparini natrium este echivalent cu 100 de UI de activitate anti-Xa)			
	Pacienți necomplicați cu risc scăzut de recidivă de TEV		Toți ceilalți pacienți, inclusiv: obezitate*, EP simptomatică, cancer, TEV recurent sau tromboza venoasă profundă proximală*	
Masa (kg)	CrCl ≥30mL/min (1.5 mg/kg SC OD)	CrCl 15-29mL/min (1mg/kg SC OD)	CrCl ≥30mL/min (1mg/kg SC BD)	CrCL 15- 29mL/min (1mg/kg SC OD)
40-49	60 mg	40 mg	40 mg BD	40 mg
50-59	80 mg	60 mg	60 mg BD	60 mg
60-74	100 mg	60 mg	60 mg BD	60 mg
75-89	120 mg	80 mg	80 mg BD	80 mg
90-109	150 mg	100 mg	100 mg BD	100 mg
110-125*	180 mg	120 mg	120 mg BD	120 mg
>125**	1.5 mg/kg	cea mai apropiată doză practică Contactați medicul hematolog		

Obezitate – IMC >30kg/m²

* Luați în considerație verificarea nivelurilor anti-Xa

** Verificați nivelurile anti-Xa

Notă: Efectul maxim al Enoxaparini natrium nu se observă decât după 1-4 ore de la administrare.

Pentru efect anticoagulant imediat se prescrie HNF IV 5.000 unități în bolus, urmată de Enoxaparini natrium.

Caseta 32. Trombocitopenia indusă de heparină

- Trombocitopenia indusă de heparină (TIH) este o reacție adversă la medicament mediată de anticorpii de activare a trombocitelor care vizează complexe de factor 4 plachetar și heparină. Pacientele prezintă un risc semnificativ crescut de tromboembolism. Aceasta este o afecțiune severă cu un risc letal în 8-20% din cazuri (1). Trombocitopenia este manifestarea cea mai tipică a TIH (>90% din cazuri); numărul de trombocite este mai mic de $150 \times 10^9/L$ sau scăderea numărului acestora este de 30-50% față de nivelul de bază.
- Riscul de TIH la gravidele care administrează numai HMMM este scăzut (mai puțin de 0,1%). Riscul este mai mare la femeile gravide care au administrat/administrează heparină nefracționată. Riscul de trombocitopenie indusă de heparină, care poate apărea la orice doză de HNF, în special în administrare prelungită (>5 zile), impune numărarea trombocitelor înainte de tratament și, ulterior, periodic. Trombocitopenia poate fi singura manifestare a TIH, dar se poate asocia concomitent cu tromboza; rareori (<25%) tromboza venoasă/arterială precede trombocitopenia. Recomandările științifice includ utilizarea scorului 4Ts pentru estimarea probabilității de TIH, iar testele de laborator au drept scop determinarea anticorpilor față de heparină în sângele pacientei. Atunci când este suspectată TIH, este imperativă întreruperea imediată a tuturor tipurilor de heparină, inclusiv infuziile cu heparină, cateterile acoperite cu heparină, dializa heparinizată etc. Obiectivele tratamentului în TIH sunt reducerea riscului trombotic prin activarea plachetelor și generarea de trombină. În condiții de suspiciune de TIH, orice tip de heparină, chiar și dozele cele mai mici, trebuie eliminate din tratament. HNF nu trebuie înlocuită cu HMMM, deoarece ele au reactivitate încrucișată cu anticorpii circulanți FP4/heparină. Tratamentul se face cu agenți anticoagulanți aparținând la două clase: inhibitori direcți de trombină și heparinoide. Administrarea rapidă de AVK (Warfarinum, Acenocumarolum) nu este recomandată, deoarece AVK, în tratamentul inițial al TIH, poate produce o stare protrombotică, nivelul de proteină C scăzând mai rapid decât nivelul protrombinei.
- Sunt aprobate 5 anticoagulanți pentru tratamentul pacienților cu TIH: 3 antitrombinice antagoniști direcți ai trombinei (Lepirudinum*, Bivalirudinum*, Argatrobanum*) și 2 agenți anti-Xa: Danaparoidum* și Fondaparinuxum sodium. În cazurile de TIH, anticoagulantul preferabil este Danaparoidum* (pasajul transplacentar nu a fost documentat). Deși Fondaparinuxum sodium nu are dovezi concludente cu privire la transferul transplacentar și riscurile potențiale pentru fătul în curs de dezvoltare, unele studii au sugerat că traversează placenta în cantități mici, prin urmare, ar trebui evitat în primul trimestru de sarcină. Pentru noile anticoagulanți (Dabigatranum, Rivaroxabanum, Apixabanum) nu există o experiență în tratamentul TIH.

E.16. Standard. HMMM este contraindicată la femeile cu trombocitopenie indusă de Heparină. **Punct de bună practică** [44].

Notă. Monitorizarea de rutină a numărului de trombocite pentru detectarea TIH nu este necesară la gravidele tratate exclusiv cu HMMM [3].

E.17. Standard. Gravidele care dezvoltă trombocitopenie indusă de Heparină sau care au alergie la Heparină și necesită continuarea terapiei anticoagulante, trebuie tratate cu un anticoagulant alternativ, la recomandarea unui specialist în hemostază. **Grad de recomandare C** [44].

E.18. Standard. În caz de trombocitopenie ușoară sau moderată (numărul trombocitelor $\geq 50000/\mu L$), nașterea pe cale vaginală este considerată sigură, iar riscurile de hemoragie sunt mai mici comparativ cu operația cezariană. În caz de trombocitopenie severă (numărul trombocitelor $< 50000/\mu L$), operația cezariană este de preferat, pentru a evita complicațiile potențiale asociate nașterii vaginale, cum sunt lacerările extinse vaginale sau perineale. Pragul trombocitelor pentru efectuarea anesteziei neuraxiale este de $80 \times 10^9/L$. **Grad de recomandare C** [52].

Caseta 33. Contraindicații pentru utilizarea HMMM

- Tulburare de sângerare cunoscută (de exemplu, hemofilie, boala von Willebrand sau coagulopatie dobândită)
 - Sângerare antenatală sau postnatală activă
 - Femei considerate cu risc crescut de hemoragie majoră (de exemplu, placenta praevia)
 - Trombocitopenie (număr de trombocite $<50 \times 10^9/l$)
 - AVC acut în ultimele 4 săptămâni (hemoragic sau ischemic)
 - Boală hepatică severă (timp de protrombină peste limitele normale sau varice cunoscute, INR > 1.5)
 - Hipertensiune arterială necontrolată (tensiune arterială >200 mmHg sistolică sau >120 mmHg diastolică).
 - Femeile cu risc crescut de hemoragie cu factori de risc, inclusiv hemoragie antepartum majoră, coagulopatie, hematom progresiv al plăgii, sângerare intraabdominală suspectată și hemoragie postpartum, pot fi tratate cu ciorapi antiembolism, cu dispozitive de impuls pentru picior sau dispozitive de compresie pneumatică intermitentă. De asemenea, poate fi luată în considerare heparina nefracționată.
 - Femeilor cu reacții alergice anterioare sau curente la HMMM, ar trebui să li se ofere un preparat alternativ sau o formă alternativă de profilaxie.
 - Insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară [RFG] <30 ml/minut/1,73 m²) (Dozele de HMMM trebuie reduse la femeile cu insuficiență renală.)

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D1. Prestatori de servicii de asistență medicală primară	Personal: • medic de familie; • asistent medical/asistentă medicală de familie; • medic obstetrician-ginecolog; • medic de laborator. Aparataj, utilaj: • tonometru; • ciorapi elastici; • fonendoscop; • stetoscop; • cântar. Posibilitatea de referire la un laborator clinic standard pentru determinarea, în caz de necesitate: Protrombină, Trombocite, CrCl, INR, TTPA, factorul anti-Xa, Monomer de fibrină. Posibilitatea determinării trombofiliilor cu risc crescut: factorul V Leiden, mutația G20210A în gena protrombinei, deficitul de proteină S, deficitul de proteină C, deficitul de antitrombină III și SAF: Anticoagulant lupic, Anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM în ser sau plasmă, Anticorpi anti-B2 glicoproteină-I IgG și/sau IgM. Medicamente pentru prescriere: Heparină cu masă moleculară mică (HMMM): Enoxaparini natrium
D2. Prestatori de servicii de asistență medicală specializată de ambulatoriu și secțiile consultative ale centrelor perinatale	Personal: • medic obstetrician-ginecolog; • medic de laborator; • asistent medical/asistentă medicală. Aparataj, utilaj: • tonometru; • fonendoscop; • stetoscop; • cântar. Posibilitatea de referire la un laborator clinic standard pentru determinarea, în caz de necesitate: Protrombină, Trombocite, CrCl, INR, TTPA, factorul anti Xa, Monomer de fibrină. Posibilitatea determinării trombofiliilor cu risc crescut: factorul V Leiden, mutația G20210A în gena protrombinei, deficitul de proteină S, deficitul de proteină C, deficitul de antitrombină III și SAF: Anticoagulant lupic, Anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM în ser sau plasmă, Anticorpi anti-B2 glicoproteină-I IgG și/sau IgM. Medicamente pentru prescriere: Heparină cu masă moleculară mică (HMMM): Enoxaparini natrium
D3. Prestatorii de servicii de asistență medicală spitalicească: maternitățile spitalelor raionale, municipale	Personal: • medic obstetrician-ginecolog; • mamoș/moașă; • asistentă medicală; • medic anesteziolog-reanimatolog; • medic de laborator; • medic internist; • acces la consultații calificate: cardiolog, hematolog, cardiochirurg. Aparataj, utilaj: • ciorapi elastici; • tonometru;

	• fonendoscop; • stetoscop; • cântar; • pompa de perfuzie automată, • laborator clinic standard pentru determinarea: Protrombină, Trombocite, CrCl, INR, TTPA, factorul anti-Xa, Monomer de fibrină. Posibilitatea determinării trombofiliilor cu risc crescut: factorul V Leiden, mutația G20210A în gena protrombinei, deficitul de proteină S, deficitul de proteină C, deficitul de antitrombină III și SAF: Anticoagulant lupic, Anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM în ser sau plasmă, Anticorpi anti-B2 glicoproteină-I IgG și/sau IgM. • monitor de tensiune arterială și saturație arterială cu oxigen, 24 de ore; • set pentru anestezie epidurală. Medicamente: • Heparină cu masă moleculară mică (HMMM): Enoxaparini natrium, Nadroparina calcium • Heparină de sodiu nefracționată (HNF) – Heparini natrium • Fondaparinuxum sodium • Antagoniști ai Vitaminei K: Warfarinum, Acenocoumarolum, Phenprocoumonum* • Anticoagulante orale directe (ACOD): Dabigatranum*, Rivaroxabanum, Apixabanum*, Edoxabanum* • Protamini sulfas
D4. Prestatorii de servicii la nivel de asistență medicală spitalicească de nivelul III și II	Personal: • medic obstetrician-ginecolog, • mamoș/moașă, • asistent medical/asistentă medicală, • medic anesteziolog-reanimatolog, • medic de laborator, • medic internist, • acces la consultații calificate: cardiolog, hematolog, cardiochirurg. Aparataj, utilaj: • ciorapi elastici, • ciorapii elastici • tonometru, • fonendoscop, • stetoscop, • cântar, • pompa de perfuzie automată, • laborator clinic standard pentru determinarea: Protrombină, Trombocite, CrCl, INR, TTPA, factorul anti-Xa, Monomer de fibrină. De asemenea posibilitatea determinării trombofiliilor cu risc crescut: factorul V Leiden, mutația G20210A în gena protrombinei, deficitul de proteină S, deficitul de proteină C, deficitul de antitrombină III și SAF: Anticoagulant lupic, Anticorpi anticardiolipinici IgG și/sau IgM în ser sau plasmă, Anticorpi anti-B2 glicoproteină-I IgG și/sau IgM. • monitor de tensiune arterială și saturație arterială cu oxigen, 24 de ore; • set pentru anestezie epidurală. Medicamente: • Heparină cu masă moleculară mică (HMMM): Enoxaparini natrium, Nadroparini calcium • Heparină de sodiu nefracționată (HNF) – Heparini natrium • Fondaparinuxum sodium

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Antagoniști ai Vitaminei K: Warfarinum, Acenocoumarolum, Phenprocoumonum* • Anticoagulante orale directe (ACOD): Dabigatranum*, Rivaroxabanum, Apixabanum*, Edoxabanum* • Protamini sulfas |
|--|--|

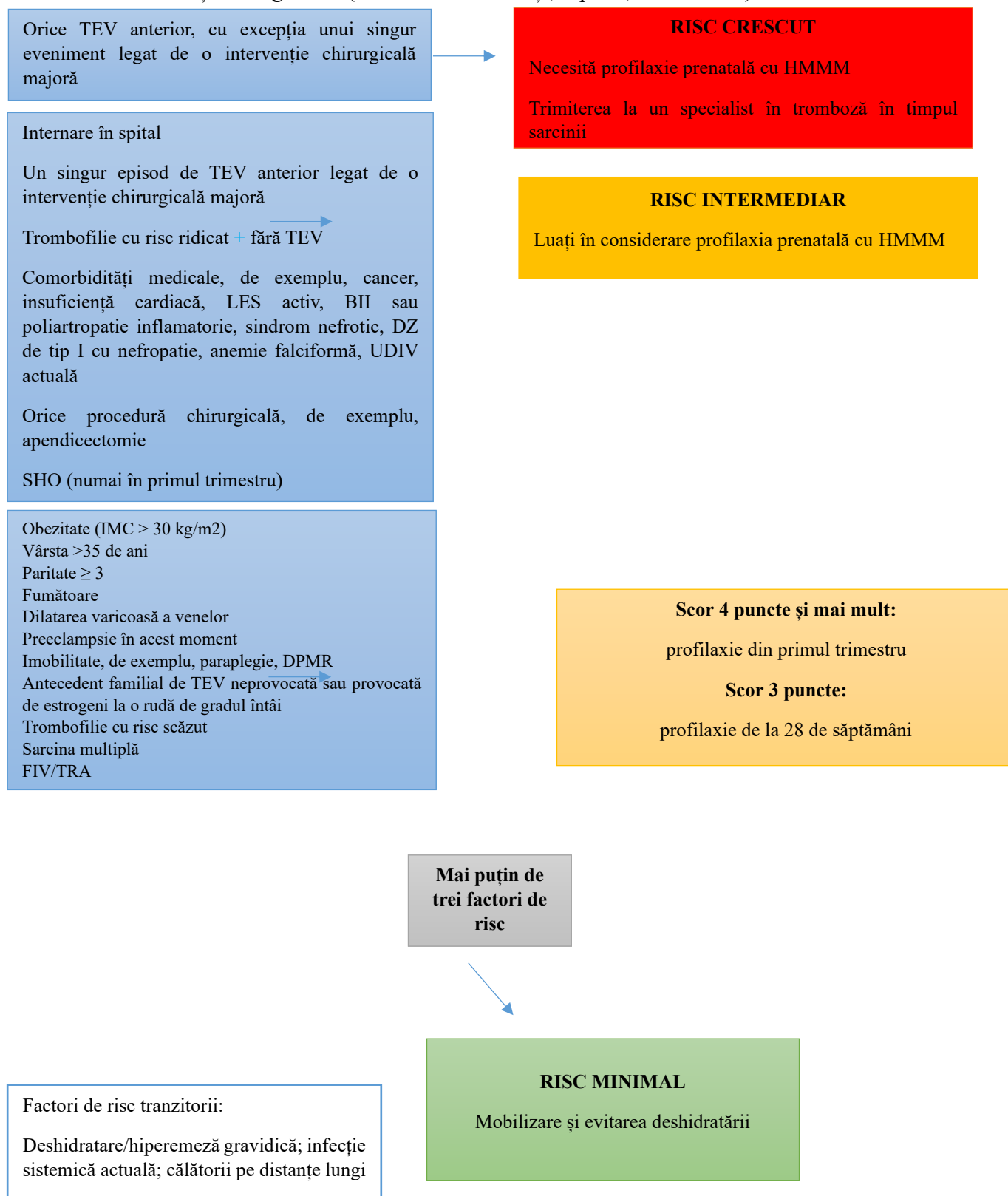
***Medicamentele marcate în text cu simbolul asterisc (*) nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de stat al medicamentelor din RM [25].**

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM SCOPULUI

Obiectivele protocolului	Indicatorii atingerii obiectivului	Calcularea indicatorului
1. Sporirea numărului de gravide cu risc de TEV evaluat și documentat în fișa de evidență a gravidei de către medicul de familie conform prevederilor protocolului	Proporția de gravide cu risc de TEV evaluat și documentat în fișa de evidență de către medicul de familie conform prevederilor protocolului (Tabelul 1)	Numărul total de gravide cu risc de TEV evaluat și documentat în fișa de evidență de către medicul de familie conform prevederilor protocolului / Numărul total al gravidelor luate în evidența medicului de familie timp de un an x 100
2. Sporirea numărului de gravide cu factori de risc de dezvoltare a trombozelor referite pentru supraveghere la medicul specialist obstetrician ginecolog	Proporția de gravide cu factori de risc de dezvoltare a trombozelor referite pentru supraveghere la medicul specialist obstetrician ginecolog	Numărul de gravide cu factori de risc de dezvoltare a trombozei referite pentru supraveghere la medicul specialist obstetrician ginecolog / Numărul total de gravide cu factori de risc de dezvoltare a trombozei pe parcursul a 6 luni x 100
3. Diminuarea numărului de gravide care administrează preparate anticoagulante în mod neargumentat, cu scop de tromboprofilaxie în sarcină, naștere și post-partum	Proporția de gravide la care a fost aplicat chestionarul pentru aprecierea riscului de tromboză – Tabelul 1 în perioada antenatală și postnatală	Numărul total de gravide la care s-a aplicat chestionarul de evaluare a riscului de TEV / Numărul total de gravide care administrează tromboprofilaxie cu anticoagulante timp de 6 luni x 100
4. Sporirea numărului de femei care administrează preparate anticoagulante în doză calculată corespunzător greutatei corporale (în kg) cu scop de tromboprofilaxie în sarcină, naștere și post-partum.	Proporția de femei care administrează preparate anticoagulante în doză calculată corespunzător greutatei corporale (în kg) cu scop de tromboprofilaxie în sarcină, naștere și post-partum.	Numărul total de femei la care s-a calculat corect doza de anticoagulant corespunzător greutatei corporale (în kg) cu scop de tromboprofilaxie în sarcină, naștere și post-partum / Numărul total de gravide care administrează tromboprofilaxie timp de 6 luni x 100
5. Sporirea numărului de lăuze la care a fost reevaluat și documentat în fișa de staționar riscul de TEV în perioada post-partum conform prevederilor protocolului	Proporția de lăuze la care a fost reevaluat și documentat în fișa de staționar riscul de TEV în perioada post-partum conform prevederilor protocolului (Anexa 2).	Numărul de lăuze la care a fost reevaluat și documentat în fișa de staționar riscul de TEV în perioada post-partum conform prevederilor protocolului / Numărul total de lăuze timp de un an x 100
6. Diminuarea numărului de gravide care iau Acidum acetylsalicylicum cu scop de tromboprofilaxie în sarcină (excepție – risc de preeclampsie)	Proporția de gravide care iau Acid acetylsalicylicum cu scop de tromboprofilaxie în sarcină	Numărul total de gravide care iau Acidum acetylsalicylicum cu scop de tromboprofilaxie în sarcină (excepție – risc pentru preeclampsie) / Numărul total de gravide care urmează tromboprofilaxie cu risc de TEV timp de 6 luni x 100

Anexa 1. Evaluarea și managementul riscului de tromboprofilaxie în obstetrică

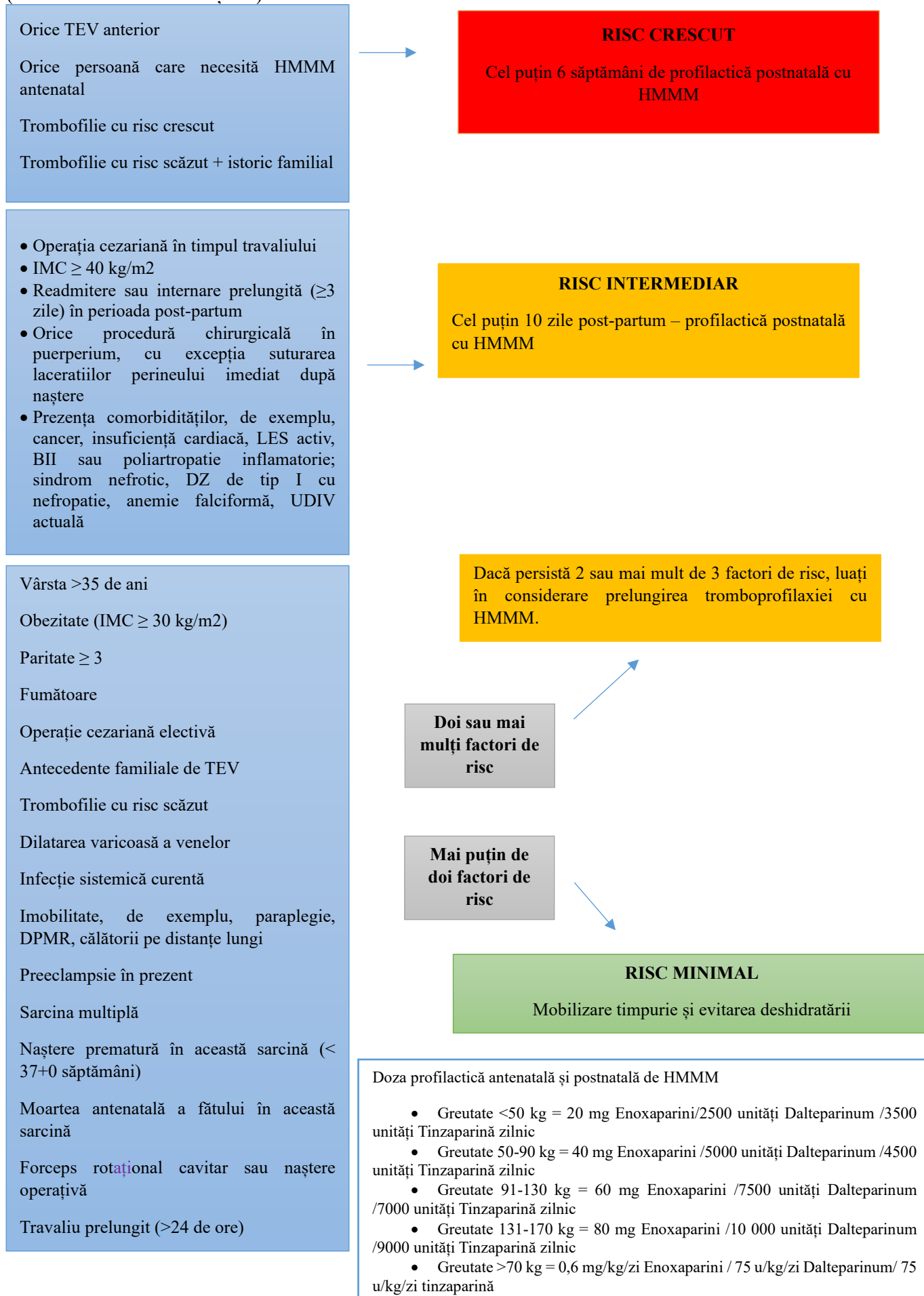
Evaluare antenatală și management (se face la adresare și, repetat, la internare)



TEV = tromboembolia venoasă; UDIV = utilizator de droguri intravenoase; BII = boala inflamatorie intestinală; SHO = sindromul de hipestimulare ovariană; DPMR = dureri la nivelul centurii pelviene cu mobilitate redusă; FIV = fertilizare in vitro; TRA = tehnologii de reproducere asistată; LES = lupus eritematos sistemic

Anexa 2. Evaluarea riscului de TEV în perioada postnatală

(de evaluat în sala de naștere)



Anexa 3. Grade de recomandare și niveluri ale dovezilor

Tabelul 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 argumentat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar, atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al 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 argumentare.

Tabelul 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 (niveluri de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (niveluri 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 (nivelurile de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad D	Necesită formularea recomandărilor în lipsa studiilor clinice de bună calitate aplicabile direct, bazându-se exclusiv pe consensul experților și/sau pe experiența clinică.
PBP	Punct de bună practică/Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a ghidului.

Tabel 3. Clasificarea nivelurilor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din metaanaliza 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 cvasiexperimental 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.

Anexa 4 Ghid pentru paciente – autoadministrarea Enoxaparini natrium

Acest ghid este destinat femeilor cărora li s-a recomandat să ia heparină cu greutate moleculară mică (HMMM) în timpul sau imediat după sarcină pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge/trombozelor.

De ce mi s-a prescris HMMM?

În timpul sarcinii, sângele devine mai vâscos. Dacă aveți alți factori de risc, cum ar fi supraponderalitatea, fumatul sau antecedente familiale de tromboze/formare de cheaguri de sânge, puteți avea un risc crescut de a dezvolta un cheag în picior (tromboză venoasă profundă – DVT) sau în plămân (embolism pulmonar – PE). HMMM au efectul de a face sângele mai puțin vâscos și reduc riscul formării unui cheag. Este important să urmați tratamentul până la sfârșit chiar dacă sunteți externată din spital. Riscul de a dezvolta un cheag începe devreme în sarcină și este cel mai mare după naștere.

Simptome și semne de alarmă

Durerea, umflarea și sensibilitatea la nivelul gambei și/sau coapsei pot fi semne ale DVT. Durerea toracică, dificultatea în respirație, tusea cu sânge și/sau colapsul pot fi semne ale PE.

Cum fac injecțiile de sine stătător în condiții de casă?

Enoxaparini: Urmați instrucțiunile din prospectul producătorului, injectând doar în zona în formă de U din jurul ombilicului.

Pași pentru administrarea injecției

1. Spălați-vă mâinile și curățați zona aleasă cu un tampon îmbibat în alcool.

Asigurați-vă că schimbați locul injectării în fiecare zi. Puteți folosi aceste imagini pentru a vă ajuta să selectați un loc nou în fiecare zi. Verificați data de expirare de pe eticheta seringii. Nu utilizați injecția după data de expirare a acesteia. Dacă utilizați Enoxaparini, injectați NUMAI în zona în formă de U din jurul ombilicului.



2. Deschideți ambalajul și scoateți seringă. Asigurați-vă că medicamentul este limpede și nu are nimic care plutește în el. Dacă observați ceva, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu moașa. Pentru a asigura administrarea întregului conținut al dozei, nu îndepărtați bula de aer din seringă.
3. Trebuie să vă asigurați că injectați HMMM în țesutul adipos. Pentru a face acest lucru, strângeți (între degetul mare și degetul arătător) un pli de piele pe abdomen (în timp ce stați). HMMM nu trebuie injectat în mușchi.
4. Țineți seringă cu cealaltă mână. Introduceți întregul ac în pliul pielii la un unghi de 45-90 de grade. Apoi apăsați încet pistonul până când este administrată complet doza de HMMM.
5. Scoateți acul în timp ce dați drumul pe pliul pielii. Nu frecați, nu masați locul unde tocmai ați făcut injecția, ca să nu apară o vânătăie. Aruncați seringă într-un recipient adecvat, pe care nu trebuie să-l lăsați la îndemâna copiilor.



Cât timp trebuie să injectez Enoxaparini?

În timpul sarcinii, va trebui să vă injectați Enoxaparini pentru restul sarcinii și, de obicei, timp de șase săptămâni după ce ați născut. Totuși, acest lucru va depinde foarte mult de motivul pentru care v-a fost prescris medicamentul. Unele femei au nevoie de Enoxaparini doar timp de 7 zile. Medicul va discuta acest lucru cu tine. Este foarte important să luați întregul curs de injecții la frecvența adecvată pe care v-au fost prescrise.

Efectele adverse ale HMMM

Cele mai comune efecte secundare sunt edemațierea/umflarea, echimozele/vânătăile și/sau picături izolate de sânge pe locul injecției.

Alte informații

Mobilitate: Este important să fiți activă și bine hidratată, evitând perioadele lungi de stat jos.

Siguranța în sarcină: HMMM nu traversează placenta și nu prezintă riscuri pentru făt.

Siguranța în alăptare: Nivelul de HMMM secretat în laptele matern este foarte scăzut și nu afectează fătul.

Interacțiuni medicamentoase: Informați medicul și farmacistul despre toate medicamentele pe care le luați.

Călătorii: În timpul călătoriilor lungi, beți multă apă și mergeți câteva minute în fiecare oră.

Depozitare: Seringile trebuie păstrate la temperatura camerei, inaccesibile pentru copii.

Ce să faceți dacă omiteți o injecție?

Administrați-vă injecția cât mai curând posibil, apoi ~~continuați~~ administrați următoarea injecție după 24 de ore.

Ce să faceți dacă credeți că nașteți?

Dacă aveți contracții regulate și dureroase sau s-a scurs lichidul amniotic, NU administrați injecția și contactați unitatea de maternitate unde planificați să nașteți.

În cazul în care aveți eliminări sangvinolente din vagin, NU administrați injecția și contactați medicul/maternitatea unde planificați să nașteți.

Contacte utile

Pentru orice îngrijorare legată de injecțiile HMMM, contactați medicul de familie sau linia de apeluri unice 112. Dacă aveți simptome sugestive de DVT sau PE, solicitați imediat asistență medicală la departamentul de urgență.

Anexa 5. a

Fișa standardizată de audit pentru evaluarea implementării Protocolului clinic național „Tromboprofilaxia în timpul sarcinii, nașterii și post-partum” în AMP/AMSA

Nr	Domenii/parametri evaluați	Codificare
1.	Denumirea IMSP auditată	denumirea oficială
2.	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3.	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei	ZZ-LL-AAAA; necunoscut = 9
4.	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
5.	Genul/sexul pacientului	0=masculin; 1=feminin; sau 9 = nu este specificat
6.	Managementul Antenatal	nu=0; da=1; necunoscut =9; evaluări documentate a factorilor de risc cu ajutorul checklistului=2; evaluarea repetată a riscului de TEV în sarcină (dacă gravida este internată sau dezvoltă alte probleme de sănătate)=3; referire de către medicul de familie la medicul cardiolog/cardiochirurg (gravida cu intervenții pe cord în anamneză)=4; referire de către medicul de familie la medicul hematolog gravidele și lăuzele cu trombofilii, cu TEV în antecedente, cu risc major de hemoragii sau în orice altă situație clinică la decizia medicului obstetrician-ginecolog sau a medicului de familie=5; Completarea formularul de evaluare a riscului de TEV (Medicul obstetrician ginecolog din AMSA) la fiecare vizită în perioada antenatală și în cea postnatală; calculul și prescrierea doza corespunzătoare de anticoagulante și perioada de administrare=6;inițierea tromboprofilaxiei (scor 4 puncte și mai mult) cu HMMM pe toată perioada antenatală, continuarea în scop profilactic timp de 6 săptămâni postnatal; =7; inițierea tromboprofilaxiei(scor 3 puncte) cu HMMM începând cu 28 de săptămâni, continuarea în scop profilactic timp de 6 săpt. postnatal=8; inițierea tromboprofilaxiei (scor 2 puncte) cu HMMM va fi administrată timp de cel puțin 10 zile post-partum=9; inițierea tromboprofilaxiei cu HMMM pe toată perioada antenatală în caz de TEV în antecedente=10; testarea trombofiliilor (fără antecedente personale sau factori de risc pentru TEV)=11; supravegherea clinică pe durata sarcinii și post-partum(criterii de laborator pentru SAF dar fără criterii clinice)=12; inițierea tratamentului anticoagulant după naștere(antecedente trombotice familiale)=13; administrarea în timpul sarcinii a Acidum acetylsalicylicum în minidoze (150 mg pe zi) concomitent cu HMMM în doze profilactice=14; tromboprofilaxia cu HMMM timp de 6 săpt. post-partum (lăuzele cu SAF și evenimente trombotice antecedente)=15; administrarea Acidum acetylsalicylicum în minidoze combinate cu HMMM doză profilactică, la fel și post-partum timp de 6 săpt., (SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, în absența antecedentelor de tromboză)=16; tromboprofilaxie cu doze mai mari de HMMM, 50% (doză terapeutică minimală) ,75% (doză terapeutică medie) din doza terapeutică sau doza terapeutică completă(TEV asociat cu SAF)=17; reevaluarea riscului de TEV de medicul de familie, sau medicul obstetrician(gravide cu infecție SARS-CoV-2)=18; tromboprofilaxie pentru 10 zile de la externarea din spital(gravide cu COVID-19 confirmat)=19; tromboprofilaxie pe durata internării și pentru cel puțin 10 zile după externare(lăuze internate cu COVID-19 confirmat sau suspectat)=20; administrarea HMMM cu scop profilactic, în doze adecvate greutateii lor, timp de 10 zile după naștere (lăuzele cu IMC ≥ cu 40 kg/m2)=21;
7.	Managementul Postnatal	nu= 0; da=1; necunoscut =9; reevaluarea suplimentar a riscului de TEV a tuturor lăuzelor după naștere luând în considerație recomandările din maternitate primite la externare=2; administrarea HMMM cu scop profilactic, în doze adecvate greutateii lor, timp de 10 zile după naștere (lăuzele cu IMC ≥ cu 40 kg/m2)=3; administrarea HMMM în doze profilactice adecvate greutateii lăuzei timp de cel puțin 10 zile după naștere=4; tromboprofilaxie cu HMMM sau Warfarinum pentru cel puțin 6 săpt. post-partum(antecedente de TEV confirmat)=5;gruparea lăuzelor cu trombofilie fără TEV în anamneză=6; tromboprofilaxie cu HMMM timp de 10 zile după naștere(tuturor lăuzelor care au născut prin operație cezariană, excepție operație cezariană electivă)=7;tromboprofilaxia timp de 6 săpt.(risc ridicat), timp de 10 zile(risc intermediar)=8; tromboprofilaxia prelungită până la 6 săpt.(factori de risc suplimentari persistenți) =9;

Anexa 5.b

Fișa standardizată de audit pentru evaluarea implementării Protocolului clinic național „Tromboprofilaxia în timpul sarcinii, nașterii și post-partum” în Centre perinatale/maternități

Nr	Domenii/parametri evaluați	Codificare
	Denumirea IMSP auditată	denumirea oficială
2.	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3.	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei	ZZ-LL-AAAA; necunoscut = 9
4.	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
5.	Genul/sexul pacientului	0=masculin; 1=feminin; sau 9 = nu este specificat
6.	Managementul Antenatal	nu=0; da=1; necunoscut =9; evaluări documentate a factorilor de risc=2; evaluarea repetată a riscului de TEV(dacă gravida este internată sau dezvoltă alte probleme de sănătate)=3; inițierea tromboprofilaxiei (scor 4 puncte și mai mare) cu HMMM pe toată perioada antenatală, continuarea în scop profilactic timp de 6 săptămâni postnatal =4; inițierea tromboprofilaxiei (scor 3 puncte) cu HMMM începând cu 28 de săptămâni , continuarea în scop profilactic timp de 6 săptăm. postnatal =5; inițierea tromboprofilaxiei (scor 2 puncte) cu HMMM va fi administrată timp de cel puțin 10 zile post-partum =6; inițierea tromboprofilaxiei cu HMMM pe toată perioada antenatală în caz de TEV în antecedente =7; testarea trombofiliilor(fără antecedente personale sau factori de risc pentru TEV)=8; supravegherea clinică pe durata sarcinii și post-partum (criterii de laborator pentru SAF dar fără criterii clinice)=9; inițierea tratamentului anticoagulant după naștere(antecedente trombotice familiale)=10; administrarea în timpul sarcinii a Acidum acetylsalicylicum în minidoze (150 mg pe zi) concomitent cu HMMM în doze profilactice =11; tratament anticoagulant cu doză profilactică de HMMM în perioada sarcinii și post-partum timp de 6 săptăm. (SAF bazat pe ≥3 pierderi recurente de sarcină la termen < 10 săptăm. sau 1 pierdere fetală la termenul sarcinii ≥10 săptăm. =12;administrarea Acidum acetylsalicylicum în minidoze combinate cu HMMM doză profilactică, la fel și post-partum timp de 6 săptăm., (SAF caracterizat prin criterii de laborator și morbiditate obstetricală, în absența antecedentelor de tromboză)=13; tromboprofilaxie cu doze mai mari de HMMM, 50% (doză terapeutică minimală) ,75% (doză terapeutică medie) din doza terapeutică sau doza terapeutică completă(TEV asociat cu SAF)=14; reevaluarea riscului de TEV de medicul de familie, sau medicul obstetrician(gravide cu infecție SARS-CoV-2)=15; tromboprofilaxie pe durata internării și pentru cel puțin 10 zile după externare(lăuze internate cu COVID-19 confirmat sau suspectat)=16;
7.	Managementul Intranatal	nu=0; da=1; necunoscut =9; administrarea HMMM și reevaluarea la internarea în spital=2; administrarea unei doze tromboprofilactice de HMMM în ziua anterioară nașterii, iar în ziua intervenției, orice doză de dimineată trebuie să fie omisă (gravidele care primesc HMMM antenatal și au programată operația cezariană)=3;administrarea primei doze tromboprofilactice de HMMM(absența hemoragiei post-partum) la cel puțin 4-6 ore după nașterea vaginală sau la 6-12 ore după nașterea operativă sau după operația cezariană și la cel puțin 4-6 ore după anestezia regională =4; utilizarea ciorapilor compresivi sau cu dispozitive de compresie pneumatică intermitentă sau heparina nefracționată (în cazul riscului crescut de hemoragie, coagulopatie, hematom progresiv al plăgii)=5; tratamentul cu HMMM se oprește (în cazul unei probleme hemoragice) și parturienta se refera la medicul specialist hematolog =6; drenarea plăgii la operația cezariană și închiderea inciziei cutanate cu suturi întrerupte(partuerentelor cărora li se administrează/li se vor administra doze terapeutice de HMMM)=7;evitarea tehnicilor de anestezie regională până la cel puțin 12 ore după doza profilactică anterioară de HMMM =8; administrarea HMMM cu scop profilactic , în doze adecvate greutateii lor, timp de 10 zile după naștere (lăuzele cu IMC ≥ cu 40 kg/m2)=9;
8.	Managementul Postnatal	nu= 0; da=1; necunoscut =9; reevaluarea suplimentar a riscului de TEV a tuturor lăuzelor după naștere=2; administrarea HMMM cu scop profilactic , în doze adecvate greutateii lor, timp de 10 zile după naștere (lăuzele cu IMC ≥ cu 40 kg/m2)=3; administrarea HMMM în doze profilactice adecvate greutateii lăuzei timp de cel puțin 10 zile după naștere (în cazul a doi sau mai mulți factori de risc)=4; tromboprofilaxie cu HMMM sau Warfarinum pentru cel puțin 6 săptăm. post-partum (antecedente de TEV confirmat)=5; tromboprofilaxie cu HMMM timp de 10 zile după naștere (tuturor lăuzelor care au născut prin operație cezariană, excepție operație cezariană electivă)=6; Evaluarea riscului de TEV trebuie efectuat la fiecare lăuză cel puțin o dată după naștere și înainte de externare, cu prescrierea și administrarea HMMM (de sine stătător) =7; tromboprofilaxia timp de 6 săptăm. (risc ridicat), timp de 10 zile (risc intermediar)=8; tromboprofilaxia prelungită până la 6 săptăm. (factori de risc suplimentari persistenți) =9; tromboprofilaxie pentru 10 zile de la externarea

		din spital (gravide cu COVID-19 confirmat)= 10 ; trombotprofilaxia cu HMMM timp de 6 săpt. post-partum (lăuzele cu SAF și evenimente trombotice antecedente)= 11 ; administrarea AVK/anticoagulante indirecte (INR de 2,0-3,0) după naștere (lăuzele cu SAF și evenimente trombotice antecedente)= 12 ;
9.	Trombotprofilaxia nemedicamentoasă	nu= 0 ; da= 1 ; necunoscut = 9 ; mobilizarea cât mai devreme posibilă la câteva ore după naștere sau intervenția chirurgicală= 2 ;
10.	Trombotprofilaxia medicamentoasă	nu= 0 ; da= 1 ; necunoscut = 9 ;administrarea heparinei nefracționate (insuficiența renală)= 2 ; alegerea anticoagulantului de către medicul obstetrician-ginecolog și prescrierea dozei și perioadei de administrare în fișa obstetricală= 3 ; evaluarea funcției renale înaintea prescrierii anticoagulantelor(femei cu DZ și risc înalt de sângerare)= 4 ; administrarea Danaparoidum* sau Fondaparinuxum sodium (nu tolerează HMMM sau HNF, au reacții cutanate severe la heparine)= 5 ; efectuarea frecventă a testelor de sarcină și înlocuirea antagoniștilor vitaminei K cu HMMM atunci când survine sarcina(candidate pentru substituția cu HMMM care încearcă să rămână gravide)= 6

BIBLIOGRAFIE

1. Adam Cuker, Eric K. Tseng, Robby Nieuwlaat, Pantep Angchaisuksiri, Clifton Blair, Kathryn Dane, Jennifer Davila, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv* (2021) 5 (3): 872-888. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003763>.
2. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., et al. COVID and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV2 infection. *Blood*. 2020; 136 (4):489-500. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Jul;132(1):e1-e17. doi: 10.1097/AOG.0000000000002706. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2018 Oct;132(4):1068. PMID: 29939938.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2018 Jul;132(1):e18-34.
5. Arsene L.V. Algoritm de diagnostic și tratament la gravidele cu trombofilie ereditară și dobândită. Rezumatul tezei de doctorat. București, 2021.
6. Asherson R.A., Cervera R., de Groot P.G. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus
7. Bauersachs R.M., Dudenhausen J., Faridi A., et al.; EThIG Investigators. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98: 1237-1245.]. statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530–4. doi: 10.1191/0961203303lu394oa.
8. Bain E., Wilson A., Tooher R., et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2):CD001689
9. Bates S., Rajasekhar A., Middeldorp S., et al. American Society of Hematology 2018. Guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018; 2 (22): 3317-3359. DOI 10.1182/bloodadvances.2018024802. RCOG Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Reducing the risks of venous thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline. No 37a, April 2015.59-61.
10. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition) *Chest*. 2012; 141: e691S-e736S.
11. Bates S.M., Middeldorp S., Rodger M., James A.H., Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):92-128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0. PMID: 26780741; PMCID: PMC4715853.
12. Capecchi M., Abbattista M., Ciavarella A., Uhr M., Novembrino C., Martinelli I. Anticoagulant Therapy in Patients with Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Med*. 2022 Nov 26;11(23):6984. doi: 10.3390/jcm11236984. PMID: 36498557; PMCID: PMC9741036.
13. Chan W.S., Rey E., Kent N.E., Corbett T., David M., Douglas M.J., Gibson P.S., Magee L., Rodger M., Smith R.E. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. 2014 Jun 1;36(6):527-53.
14. Colmorn L.B., Ladelund S., Rasmussen S et al. Risk of a venous thromboembolic episode due to caesarean section and BMI: A study in northern Denmark covering 2000-2010. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014; 34:4, 313-316. 63. Allman-Farinelli M.A. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011; 37(8): 903-907.
15. Conard J., Elalamy I., Horellou M.H., Samama M.M. Thrombophilia constitutionnelles. In: *Hemorragies et thrombosis*, Elsevier-Masson; 2009: 188-201.
16. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun 4; 135(23): 2033-2040.
17. Croles F.N., Nasserinejad K., Duvekot J.J., Kruip M.J., Meijer K., Leebeek F.W. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *Bmj*. 2017 Oct 26;359.
18. D.J. Quinlan, A. McQuillan, J.W. Eikelboom, Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials, *Ann. Intern. Med*. 140 (3) (2004) 175–183.

19. Dautaj A., Krasi G., Bushati V., Precone V., Gheza M., Fioretti F., Sartori M., Costantini A., Benedetti S., Bertelli M. Hereditary thrombophilia. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*. 2019;90(Suppl 10):44.
20. Den Heijer M., Lewington S., Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005 Feb. 3(2):292-9.
21. Galambosi P.J., Gissler M., Kaaja R.J., et al. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jul; 96(7):852-861.
22. 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 Dec 5; 355:i6253.
22. Gandara E., Carrier M., Rodger M.A. Intermediated doses of low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of pregnancy thromboembolism. A systemic review. *Thromb Haemost* 2014; 111: 559-561.
23. Gerhardt A., Scharf R.E., Beckmann M.W., Struve S., Bender H.G., Pillny M., Sandmann W., Zotz R.B. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *New England Journal of Medicine*. 2000 Feb 10; 342(6):374-80.
24. Ghid de prevenție a tromboembolismului venos. Ediția a II-a. Prof. Dr. Leonida Gherasim, Prof. Dr. Dinu Antonescu, Prof. Dr. Dan Tulbure.
25. Ghid-practic-Conduita-tratamentului-anticoagulant-aprobat-prin-Ordin Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.814 din 28.09.2023 Cu privire la aprobarea Ghidului practic „Conduita tratamentului anticoagulant”.
26. Jacobsen A.F., Skjeldestad F.E., Sandset P.M. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198:233 e231-237.
27. James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R., et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194: 1311-1315.
28. Kalaitzopoulos D.R., Panagopoulos A., Samant S., Ghalib N., Kadillari J., Daniilidis A., et al. Management of venous thromboembolism in pregnanc. *Thrombosis Research*. Volume 211, 2022, Pages 106-113.
29. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al.; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-3080.
30. Kujovich J.L. Factor V Leiden Thrombophilia. 1999 May 14 [Updated 2018 Jan 4]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzaa G.M., et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>
31. Kulikov A.V., Schiffman E.M., Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Belomestnov S.R. Thromboprophylaxis in obstetrics: who, when and how // *Gynecology*.-2014.-Vol. 16.-N. 5.- P. 84-89.
32. Lee E.E., Jun J.K., Lee E.B. Management of Women with Antiphospholipid Antibodies or Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy. *J Korean Med Sci*. 2021 Jan 25;36(4):e24. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e24. PMID: 33496084; PMCID: Chayoua W., Kelchtermans H.,
33. Linnemann B., Scholz U., Rott H., Halimeh S., Zotz R., Gerhardt A., Toth B., Bauersachs R. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism – position paper from the Working Group in Women’s Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH) *Vasa* (2016), 45 (2), 103 – 118 DOI 10.1024/0301-1526/a000504.
34. Liu S., Rouleau J., Joseph K.S., Sauve R., Liston R.M., Young D., et al.; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:611-20.
35. Lyall H., Consultant Haematologist. Trust Guideline on Prophylactic Anticoagulation in Pregnancy. Approval Date: December 2023.
36. MBRRACE Saving Lives, Improving Mothers’ Care. Lessons learned to inform future maternity care form the UK and Ireland Confidential Enquires into Maternal Deaths and Morbidity 2019-2021. October 2023.
37. McLintock C., Brighton T., Chunilal S. y col. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *ANZJOG*. 2012; 52:14-22.
38. McLintock C., Brighthon T., Chunilal S., et al. Recommendations for the prevention of pregnancy associated venous thromboembolism. *ANZJOG*. 2011; 52:3-13. 76.
39. Moore G.W., Musiał J., Wahl D., de Laat B., Devreese K.M.J. Identification of high thrombotic risk triple-positive antiphospholipid syndrome patients is dependent on anti-cardiolipin and anti-β2glycoprotein I antibody detection assays. *J. Thromb. Haemost*. 2018;16:2016–2023. doi: 10.1111/jth.14261.].

PMC7834901.

40. Protocol clinic național 371 Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID19)” a se consulta linkul <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/01/PCN-371-Infec%C8%9Bia-cu-coronavirus-de-tip-nou-COVID-19-editia-VIII-aprobat-prin-ordinul-MS-nr.40-din-27.01.2023.pdf>
41. R. D'Souza, J. Ostro, P.S. Shah, C.K. Silversides, A. Malinowski, K.E. Murphy, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis Eur. Heart J., 38 (19) (2017), pp. 1509-1516.
42. RCOG. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy—Version 16 [15 December 2022] London, UK: RCOG; 2022. Available online: <https://www.rcog.org.uk/media/ftzilsfj/2022-12-15-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v16.pdf> (accessed on 21 February 2022).
43. Recommendations for thromboprophylaxis and antithrombotic treatment in patients with COVID-19. Spanish Society of Trombosis and Haemostasis. Publication date: April 21, 2020 Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Cosín-Sales J, Gámez JM, Consuegra L, Ferreiro JL, Marín F; Expert reviewers. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 Sep;73(9):749-757. doi: 10.1016/j.rec.2020.04.025. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32694078; PMCID: PMC7303617.
44. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a April 2015
45. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of CardioVasc. Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:3147-3197
46. Robertson L., Wu O., Langhorne P., Twaddle S., Clark P., Lowe G.D., et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006 Jan. 132(2):171-96.
47. Sebastiani G.D., Iuliano A., Cantarini L., Galeazzi M. Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. Autoimmun. Rev. 2016;15:433–439. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.005.
48. Shannon M. Bates,corresponding author Saskia Middeldorp, Marc Rodger, Andra H. James, and Ian Greer. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41: 92-128.
49. Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România, Ghidul privind boala tromboembolică în sarcină și lehoz, din 09.08.2019].
50. Sultan A.A., Tata L.J., West J., Fiaschi L., Fleming K.M., NelsonPiercy C., et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. Blood 2013;121:3953-61.
51. Thomsen AJ, Greer IA. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management (Green-top guideline no. 37b). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015; 1-32.
52. Thrombocytopenia in Pregnancy. Obstetrics & Gynecology 128(3):p e43-e53, September 2016. Practice Bulletin No. 166,| DOI: 10.1097/AOG.0000000000001641.
53. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management Green-top Guideline No. 37b April 2015.
54. Thromboprophylaxis in the Antenatal and Postpartum Period Guideline, UK 2022.
55. Timmons P., Harlow F.H., Lyall H. Thromboprophylaxis in pregnancy: a practical guide for the obstetrician. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine Volume 33, Issue 12, December 2023, Pages 346-353.