

C.Z.U.: 616.131-005.7:616.12-973.43

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.44>

TROMBEMBOLISMUL VENOS ÎN SARCINA: OPȚIUNI TERAPEUTICE

Hristiana CAPROȘ¹, dr. în șt. med., conf. univ. ORCID: 0009-0002-1517-2342,

Iurie DONDIUC², dr. hab. în șt. med., conf. univ. ORCID: 0000-0003-2869-0819,

Alina ALSATOU², dr. st. med.,

Mihai SURGUCI¹, dr. în șt. med., conf. univ. ORCID: 0009-0008-7531-6591,

Luminita MIHALCEAN¹, dr. în șt. med., conf. univ., ORCID: 0009-0005-1581-495X,

Mihaela BURAC¹, asist. univ.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,

Departamentul de Obstetrică și ginecologie

²IMSP Institutul Mamei și a Copilului

e-mail: hristiana.capros@usmf.md

Rezumat.

Introducere. Tromboembolismul venos reprezintă o cauză rară, dar semnificativă de morbiditate și mortalitate maternă în timpul sarcinii și postpartum, afectând 1 din 1000–2000 de sarcini. În ciuda progreselor în tratamentul tromboembolismului venos la populația generală, gestionarea în sarcină rămâne o provocare, având în vedere limitările terapeutice și riscurile asociate anticoagulantelor pentru mamă și făt. Prevenirea și tratamentul se bazează predominant pe utilizarea heparinei nefracționate sau a heparinei cu greutate moleculară mică, care, deși eficiente, sunt asociate cu riscuri materne și fetale, precum trombocitopenia, osteoporoza și hemoragiile neonatale.

Metode. Studiul a inclus articole originale din reviste de specialitate precum PubMed, Cochrane Library și Google Scholar, focalizându-se pe tromboembolismul venos, tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară în sarcină. Excluderea a vizat tromboza venoasă superficială, trombozele arteriale și alte localizări atipice.

Rezultate. Tromboembolismul venos este principala cauză de mortalitate maternă în țările dezvoltate, cu un risc postpartum de EP de până la 35 de ori mai mare comparativ cu perioada antepartum. Hipercoagulabilitatea specifică sarcinii este influențată de factori fiziologici precum nivelurile crescute de fibrinogen și factori de coagulare. Modificările hemostatice, compresia mecanică a venelor pelvine și staza venoasă contribuie la predispoziția pentru tromboembolismul venos. Tratamentele anticoagulante, cum sunt heparinei cu greutate moleculară mică și heparinei nefracționate, sunt cele mai utilizate, cu faze terapeutice distincte: inițială, principală și extinsă, fiecare având obiective specifice în prevenirea recurenței tromboembolismului venos.

Concluzii. Gestionarea tromboembolismului venos în sarcină necesită abordări personalizate care să echilibreze riscurile și beneficiile anticoagularii. Îmbunătățirea strategiilor de tratament depinde de cercetări suplimentare pentru a evalua siguranța și eficacitatea noilor anticoagulante, în special în sarcină și postpartum.

Cuvinte cheie: tromboembolism venos, sarcină, gestionare anticoagulantă, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară.

Summary. Venous thromboembolism in pregnancy: therapeutic options.

Introduction. Venous thromboembolism is a rare but significant cause of maternal morbidity and mortality during pregnancy and postpartum, affecting 1 in 1,000–2,000 pregnancies. Despite advancements in the treatment of venous thromboembolism in the general population, its management during pregnancy remains a challenge due to therapeutic limitations and the risks associated with anticoagulants for both the mother and the fetus. Prevention and treatment predominantly rely on the use of unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin, which, while effective, are associated with maternal and fetal risks such as thrombocytopenia, osteoporosis, and neonatal bleeding.

Methods. The study included original articles from specialized journals such as PubMed, Cochrane Library, and Google Scholar, focusing on venous thromboembolism, deep vein thrombosis, and pulmonary embolism during pregnancy. Articles on superficial venous thrombosis, arterial thrombosis, and other uncommon locations were excluded. The search strategy used controlled terms and relevant keywords.

Results. Venous thromboembolism is the leading cause of maternal mortality in developed countries, with a postpartum risk of pulmonary embolism up to 35 times higher than during the antepartum period. Pregnancy-specific hypercoagulability is influenced by physiological factors such as increased levels of fibrinogen and coagulation factors. Hemostatic changes, mechanical compression of pelvic veins, and venous stasis contribute to the predisposition for venous thromboembolism. Anticoagulant treatments such as low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin are most commonly used, involving distinct therapeutic phases: initial, primary, and extended, each with specific objectives in preventing venous thromboembolism recurrence.

Conclusions. Managing venous thromboembolism during pregnancy requires personalized approaches that balance the risks and benefits of anticoagulation. Improving treatment strategies depends on further research to evaluate the safety and efficacy of new anticoagulants, particularly during pregnancy and postpartum.

Keywords: venous thromboembolism, pregnancy, anticoagulant management, deep vein thrombosis, pulmonary embolism.

Резюме. Венозная тромбоземболия во время беременности: варианты лечения.

Введение. Венозный тромбоземболизм является редкой, но значимой причиной материнской заболеваемости и смертности во время беременности и в послеродовом периоде, встречаясь в 1 из 1000–2000 беременностей. Несмотря на достижения в лечении венозного тромбоземболизма в общей популяции, его лечение во время беременности остаётся сложной задачей из-за терапевтических ограничений и рисков, связанных с антикоагулянтами для матери и плода. Профилактика и лечение в основном основаны на применении нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина, которые, хотя и эффективны, сопровождаются рисками для матери и плода, такими как тромбоцитопения, остеопороз и неонатальные кровотечения.

Методы. В исследование были включены оригинальные статьи из специализированных журналов, таких как PubMed, Cochrane Library и Google Scholar, с фокусом на венозный тромбоземболизм, глубокую венозную тромбозу и лёгочную эмболию в период беременности. Статьи, посвященные поверхностному венозному тромбозу, артериальному тромбозу и другим необычным локализациям, были исключены. Стратегия поиска использовала контролируемые термины и соответствующие ключевые слова.

Результат. Венозный тромбоземболизм является основной причиной материнской смертности в развивающихся странах, при этом риск лёгочной эмболии в послеродовом периоде в 35 раз выше, чем в антенатальный период. Специфическая гиперкоагуляция при беременности обусловлена физиологическими факторами, такими как повышенные уровни фибриногена и факторов свертывания. Гемостатические изменения, механическое сжатие тазовых вен и венозная стазия способствуют предрасположенности к венозному тромбоземболизму. Антикоагулянтные средства, такие как низкомолекулярный гепарин и нефракционированный гепарин, чаще всего используются, включая различные терапевтические фазы: начальную, основную и продолженную, каждая из которых имеет свои цели в профилактике рецидивов венозного тромбоземболизма.

Заключения. Лечение венозного тромбоземболизма в период беременности требует индивидуализированного подхода, который балансирует риски и преимущества антикоагуляции. Совершенствование стратегий лечения зависит от дальнейших исследований для оценки безопасности и эффективности новых антикоагулянтов, особенно в период беременности и послеродовом периоде.

Ключевые слова: венозный тромбоземболизм, беременность, антикоагулянтное лечение, глубокий венозный тромбоз, лёгочная эмболия.

Introducere.

O cauză rară, dar importantă, de morbiditate și mortalitate în sarcină și perioada postnatală este tromboembolismul venos (TEV). Se estimează că această afecțiune apare la 1 din 1000 până la 1 din 2000 de sarcini. Deși tratamentul TEV la persoanele care nu sunt însărcinate a evoluat semnificativ în ultimele două decenii, managementul în timpul sarcinii rămâne o provocare din cauza lipsei studiilor clinice prospective. În comparație cu populația generală, opțiunile de tratament anticoagulant în sarcină sunt mai limitate. De exemplu, anticoagulantele orale directe, traversează placenta și pot avea un impact grav asupra fătului, riscul de malformații fetale și neonatale fiind estimat la aproximativ 4%. Alegerea unui tratament adecvat pentru TEV în timpul sarcinii necesită luarea în considerare a următoarelor aspecte: siguranța tratamentului atât pentru mamă, cât și pentru făt, eficiența acestuia în prevenirea și controlul TEV, ajustarea adecvată a dozelor pentru tratamentul acut, determinarea duratei optime a terapiei de întreținere, precum și modul de gestionare a tratamentului în

timpul nașterii și postpartum. În general, tratamentul principal al TEV diagnosticat în timpul sarcinii constă în administrarea parenterală sau subcutanată de heparina nefracționată (HNF) sau heparina cu greutate moleculară mică (LMWH). Utilizarea pe termen lung a HNF și LMWH este limitată de efectele adverse materne, precum trombocitopenia și osteoporoza, și de riscurile fetale, cum ar fi sângerările la nivelul joncțiunii utero-placentare și efectul anticoagulant asupra fătului. Aceste riscuri devin deosebit de grave în timpul nașterii, când combinația dintre efectul anticoagulant și contracțiile uterine poate provoca hemoragii severe la nou-născut.

Scop acest studiu a avut ca obiectiv evaluarea tratamentului complicațiilor tromboembolice în timpul sarcinii.

Materiale și metode.

Au fost incluse articole originale publicate în reviste de specialitate recunoscute, cum ar fi *Google Scholar*, *PubMed* și *Cochrane Library*. Studiile selectate au abordat în mod specific gestionarea complicațiilor tromboembolice asociate sarcinii,

incluzând tromboembolismul venos, tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară. Au fost excluse articolele care abordau alte tipuri de afecțiuni, precum tromboza venoasă superficială, tromboflebita sau trombozele situate în locații mai puțin frecvente, cum ar fi splahnică, mezenterică, splenică, portală, retiniană sau cerebrală. De asemenea, nu au fost incluse studiile care analizau trombozele arteriale, cum sunt accidentele vasculare cerebrale, infarctul miocardic acut sau bolile arteriale periferice, precum și cele axate în principal pe avorturile recurente. Pentru identificarea studiilor relevante, strategia de căutare a inclus utilizarea unui vocabular controlat și a unor cuvinte-cheie bine definite. Articolele selectate au fost evaluate în funcție de relevanța lor și de respectarea criteriilor stabilite de includere și excludere.

Cuvintele Cheie utilizate au fost: complicații tromboembolice, femei însărcinate, embolia pulmonară, tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară, gestionarea tromboembolismului în sarcină.

Rezultate și discuții.

Tromboembolismul venos (TEV), care include embolia pulmonară (EP) și tromboza venoasă profundă (TVP), reprezintă în prezent principala cauză de mortalitate maternă în țările dezvoltate. În ultimele două decenii, incidența TEV a înregistrat o creștere semnificativă. Conform estimărilor realizate de Tsikouras P. și colaboratorii (2017), riscul absolut de TEV în timpul sarcinii variază între 0,6 și 2,2 cazuri la 1.000 de nașteri. Comparativ cu femeile non-gravide de aceeași vârstă, riscul zilnic de TEV este de 7-10 ori mai mare în perioada antepartum și de 15-35 de ori mai mare în perioada postpartum. În primele 6 săptămâni după naștere, incidența EP este de aproape 15 ori mai mare decât în timpul sarcinii, iar riscul rămâne semnificativ crescut până la 12 săptămâni postpartum. Rata fatalității asociate cu EP este estimată între 2,2% și 6,6% [1,2].

Studiul realizat de Ram S. et al. (2022) a fost un studiu observațional retrospectiv ce a utilizat datele a 452.176 nașteri vii între 2010 și 2019. Grupul de studiu a fost format din femei diagnosticate cu TEV în timpul sarcinii sau postpartum. În total, au fost incluse 421.125 nașteri cu nou-născuți vii, iar dintre acestea, 302 cazuri de TEV au fost diagnosticate (0,71 cazuri/1000 sarcini). Rezultatele studiului au arătat că cel mai mare risc de TEV a fost înregistrat în trimestrul al treilea de sarcină, cu un raport de șanse (OR) de 0,002% pe săptămână (interval de încredere [IC] 95% 0,0016-0,0023), în timp ce cea mai mică rată a fost în perioada postpartum, cu un OR de 0,0007% pe săptămână (IC 95% 0,0004-0,0011) [3].

Riscul crescut al femeilor însărcinate de a dezvolta TEV se datorează hipercoagulabilității care se dezvoltă probabil pentru a le proteja de sângerările severe în timpul avortului sau al nașterii. În timpul sarcinii, organismul suferă modificări fiziologice care favorizează apariția TEV. Printre aceste modificări se numără creșterea nivelurilor factorilor de coagulare, precum factorul von Willebrand, fibrinogenul și factorii II, VII, VIII, IX și X, ceea ce contribuie la crearea unui mediu hipercoagulabil. De asemenea, nivelul fibrinogenului crește cu aproximativ 50%, iar timpii de protrombină (PT) și parțial de tromboplastină (PTT) se modifică, ceea ce poate îngreuna gestionarea anticoagulării în această perioadă. Hiperestrogenismul specific sarcinii scade activitatea proteinei S, care în mod normal ajută la prevenirea formării trombilor, iar inhibitorii activatorului de plasminogen (PAI-1 și PAI-2) sunt mai activi, împiedicând fibrinoliza [4,5].

În timpul sarcinii și postpartum, trei factori principali contribuie la apariția stazei venoase și hipertensiunii venoase: presiunea exercitată asupra venei cave inferioare și a venelor iliace de către uterul gravid, leziunile endoteliale ale venelor pelvine care pot apărea în timpul nașterii, precum și scăderea tonusului venos. Aceasta din urmă este influențată de mediatorii endoteliali, cum ar fi oxidul nitric, activat de estradiol, și prostaglandinele vasodilatatoare, cum este PGI₂ [6].

Se consideră că principalele cauze ale stazei venoase sunt comprimarea venelor pelvine de către uterul gravid, dilatarea venoasă indusă de progesteron și compresiunea pulsatilă a venei iliace stângi de către artera iliacă dreaptă. Aceste procese încep încă din primul trimestru și ating un vârf în săptămâna 36 de sarcină. Acești factori favorizează riscul crescut de tromboză venoasă profundă la nivelul membrelor inferioare, în special pe partea stângă, fiind asociat cu un risc mai mare de tromboză iliacă și ileofemurală în rândul femeilor gravide. De asemenea, distensia venelor pelvine pe parcursul sarcinii și în timpul nașterii, fie naturale, fie asistate, sau chiar în cazul unei cezariene, poate duce la leziuni vasculare [7,8].

Pentru a răspunde cerințelor hemostatice ale nașterii, sistemul hemostatic devine mai activ, favorizând dezvoltarea unei stări hipercoagulabile. Acest mecanism este esențial pentru prevenirea hemoragiilor postpartum, însă crește semnificativ riscul de tromboembolism venos. După naștere, sistemul hemostatic revine treptat la nivelurile normale pre-sarcină, iar riscul de TEV scade pe măsură ce activitatea coagulării se stabilizează (Fig. 1) [9, 10].

Tratamentul anticoagulant standard pentru TEV se desfășoară în mod obișnuit în trei etape principale,

fiecare având un rol bine definit în gestionarea afecțiunii și prevenirea complicațiilor. Prima etapă, cunoscută drept faza inițială, durează până la 10 zile și are ca scop inițierea rapidă a terapiei pentru a preveni creșterea trombului și apariția emboliei pulmonare (EP). În această perioadă, se administrează anticoagulante cu efect rapid, cum ar fi HNF, heparinele LMWH sau anticoagulantele orale directe (AOD), pentru a stabiliza starea pacientului [11].

După încheierea fazei acute, tratamentul continuă cu faza principală, care durează aproximativ trei luni. Obiectivul acestei etape este menținerea unei anticoagulari stabile, prevenirea extinderii cheagului sau apariția altor complicații, precum și reducerea riscului de recurență precoce a evenimentelor tromboembolice. În această etapă, se folosesc de obicei anticoagulante orale, precum warfarina sau DOAC-uri, dozajul fiind ajustat în funcție de necesitățile individuale ale pacientului.

În anumite situații, tratamentul este prelungit peste cele trei luni, intrând în faza extinsă. Această etapă nu are o durată fixă și este indicată în special pacienților cu factori de risc persistenți sau cu TVP neprovocată. Scopul acestei faze este reducerea riscului pe termen lung de recurență a trombozei. Decizia de continuare a terapiei este luată individual, luând în considerare atât riscurile, cât și beneficiile [12].

Atât UFH, cât și LMWH își exercită efectul anticoagulant prin activarea antitrombinei (AT III). UFH este compus din lanțuri polimorfice de polizaharide obținute din purificarea organelor vertebratelor. Aceste lanțuri se leagă de AT III și

amplifică activitatea acestuia, fiind un inhibitor natural al coagulării, care accelerează inactivarea trombinei (FIIa), a factorului Xa, a factorului IXa și a factorului XIa.

III determină o modificare conformațională a antitrombinei, crescând eficiența acesteia de aproximativ 1000 de ori în inactivarea FIIa și FXa.

Pentru inactivarea trombinei, heparina trebuie să se lege simultan atât de trombină, cât și de AT III, formând un complex terțiar. Acest complex poate fi format doar de fragmentele de heparină care includ o secvență de cel puțin 18 unități de zaharide.

Fragmentele UFH, având o greutate moleculară mare, pot să se lege de AT III și trombină, în timp ce fragmentele LMWH, fiind mai mici, se leagă doar de AT III și FXa. Astfel, UFH exercită o activitate anticoagulantă echilibrată împotriva FIIa și FXa, având un raport de inhibare Xa/IIa de 1:1, în timp ce LMWH are o activitate predominantă asupra FXa, cu un raport de inhibare Xa/IIa variind între 2:1 și 4:1, în funcție de greutatea moleculară [13].

Anticoagulantele cumarinice, cunoscute sub denumirea de VKA, sunt recunoscute pentru administrarea lor orală și pentru mecanismul specific de acțiune. Aceste medicamente sunt utilizate pe scară largă în tratamentul bolilor tromboembolice de peste șaptezeci de ani. Cu toate acestea, utilizarea lor poate fi dificilă din cauza caracteristicilor farmacologice și a efectelor adverse asociate, precum fereastra terapeutică îngustă, interacțiunile medicamentoase multiple, necesitatea monitorizării frecvente a coagulării și variabilitatea răspunsului la doza administrată.

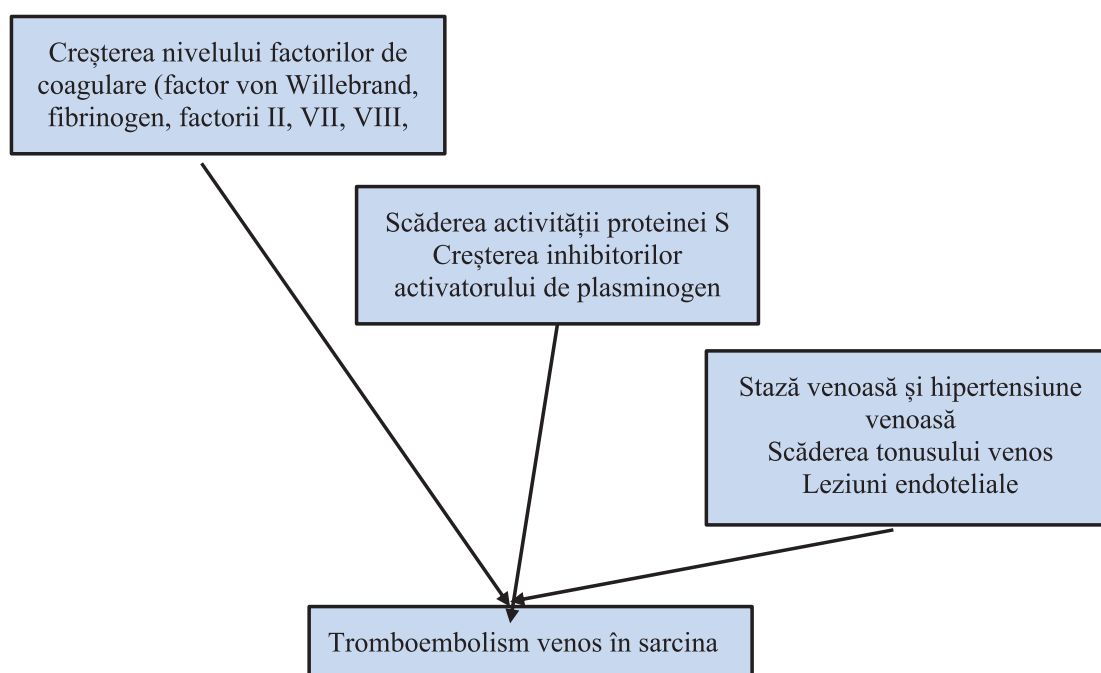


Figura 1. Mecanisme patogenetice în tromboembolismul venos în sarcina.

Mecanismul de acțiune al VKA constă în inhibarea carboxilării gamma a factorilor de coagulare II, VII, IX și X, ceea ce duce la reducerea activității lor funcționale. Un aspect important al terapiei cu VKA este riscul de hipercoagulabilitate tranzitorie la inițierea tratamentului. Pentru a preveni acest efect, este obligatorie administrarea concomitentă a unui anticoagulant parenteral, precum UFH sau LMWH, pentru cel puțin 5 zile.

Terapia parenterală poate fi întreruptă numai după ce INR depășește valoarea de 2.0 pentru două zile consecutive. Această abordare asigură o tranziție sigură și eficiență către tratamentul exclusiv cu anticoagulante cumarinice [14]. Tratamentul TEV în timpul sarcinii difera de tratamentul standard, datorită modificărilor fiziologice ale corpului și riscurilor suplimentare pentru făt și trebuie să fie personalizat [15].

Studiul realizat de Dhillon SK et al. în 2018 a analizat date din baze de date medicale, utilizând termeni medicali standardizați. Calitatea studiilor de cohortă incluse a fost evaluată utilizând Scala Newcastle-Ottawa, reflectând o metodologie structurată pentru aprecierea riscului de teratogenitate asociat administrării warfarinei în timpul sarcinii. Analiza a identificat 23 de rapoarte de caz, toate confirmând teratogenitatea warfarinei, indiferent de dozaj: doze mari (n=12) sau doze mici (n=11). În plus, din cele 12 studii de cohortă incluse, rata generală de teratogenitate raportată a fost de 5,0%, cu o incidență de 2,4% pentru dozele mici de warfarină și de 10,5% pentru dozele mari. Aceste rezultate subliniază riscul semnificativ asociat utilizării warfarinei în sarcină, în special la doze mai mari [16].

Anomaliile congenitale asociate utilizării warfarinei sunt cunoscute sub denumirile de „sindromul fetal de warfarină” sau „embriopatia cauzată de warfarină”. Cele mai frecvente semne caracteristice includ malformații ale sistemului osos al nou-născutului, cum ar fi hipoplazia nazală, subțierea oaselor craniene și absența osului nazal. Alte anomalii comune sunt cheiloschizis și/sau palatoschizis, atrezia sau stenoza coanală, microftalmia, atrofia nervului optic și cataracta. De asemenea, pot apărea malformații ale urechilor, coarctația de aortă, situs inversus, plămâni bilobați, displazia ventrală de linie mediană și hipoplazia membrilor. Utilizarea warfarinei în sarcină este asociată cu un risc de 2-4% pentru apariția anomaliilor sistemului nervos central, care includ hidrocefalia, retardul mental, spasticitatea și hipotonie musculară. Aceste efecte subliniază riscurile semnificative ale warfarinei în sarcină și necesitatea unei monitorizări atente [17].

Meta-analiza realizată de Steinberg și colab. în 2017 a avut ca scop estimarea riscurilor materne și

fetale asociate diferitelor metode de anticoagulare utilizate în timpul sarcinii. Studiul a inclus 800 de sarcini provenind din 18 publicații. Rezultatele au arătat că riscul matern compus a fost cel mai scăzut în cazul utilizării VKA, cu o rată de 5%, comparativ cu LMWH (16%; raportul riscului mediu [RAR]: 3.2; interval de încredere 95% [CI]: 1.5–7.5), LMWH și VKA combinate (16%; RAR: 3.1; CI 95%: 1.2–7.5) sau HNF și VKA (16%; RAR: 3.1; CI 95%: 1.5–7.1). În ceea ce privește riscul fetal compus, acesta a fost cel mai scăzut în grupul tratat cu LMWH (13%; RAR: 0.3; CI 95%: 0.1–0.8), comparativ cu VKA (39%), combinația LMWH și VKA (23%) sau HNF și VKA (34%). Nu au fost observate diferențe semnificative între riscurile fetale pentru femeile care administrau ≤ 5 mg de warfarină zilnic și cele tratate cu LMWH (RAR: 0.9; CI 95%: 0.3–2.4). Aceste rezultate sugerează că LMWH poate fi asociat cu riscuri materne și fetale mai scăzute comparativ cu alte opțiuni de tratament anticoagulant [18].

Datorită riscurilor fetale mai scăzute asociate cu LMWH și HNF, aceste medicamente sunt, în prezent, opțiunile preferate pentru tratamentul TEV la femeile însărcinate. Având în vedere că HNF și LMWH nu traversează bariera placentară, utilizarea lor în timpul sarcinii nu prezintă riscuri semnificative pentru făt. HNF, deși este un medicament mai vechi, rămâne în continuare solicitat datorită mecanismului său simplu de acțiune și a posibilității de a opri rapid infuzia, eliminând heparina din organism într-un interval de câteva ore. Acest aspect este crucial în situațiile în care pacientul necesită intervenții urgente, cum ar fi nașterea, o intervenție chirurgicală sau tromboliza (în caz de tromboembolism cu risc de deces sau leziuni grave), dar și în cazul pacientelor cu obezitate sau cu clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min. După stabilizarea pacientului, tratamentul poate fi schimbat cu LMWH, care va înlocui heparina nefracționată intravenoasă, permițând astfel externarea pacientului din spital [19].

Atât administrarea subcutanată, cât și administrarea continuă intravenoasă de HNF sunt eficiente în tratamentul inițial al VTE. Eficiența HNF depinde mai mult de administrarea unei doze inițiale adecvate (cel puțin 30.000-35.000 de unități pe oră) decât de modalitatea de administrare. Un studiu randomizat realizat de Mok T. et al. în 2024 a evaluat efectul dozei de HNF în funcție de vârsta gestațională, comparativ cu doza standard, pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge la femeile gravide aflate în spital pentru cel puțin 72 de ore. Studiul a inclus 46 de paciente, dintre care 22 au fost alocate grupului care a primit doza standard și 24 grupului care a primit o doză ajustată în funcție

de vârsta gestațională. Doza standard a fost de 5.000 unități subcutanate, administrate la fiecare 12 ore, iar doza bazată pe vârsta gestațională a fost ajustată astfel: în primul trimestru (sub 14 săptămâni) – 5.000 unități, în al doilea trimestru (14-27 6/7 săptămâni) – 7.500 unități și în al treilea trimestru (28 săptămâni sau mai mult) – 10.000 unități, subcutanat, la fiecare 12 ore. Rezultatele principale au arătat că un procent semnificativ mai mare dintre femeile care au primit doza bazată pe vârsta gestațională au avut o valoare crescută a timpului de tromboplastină parțial activată (aPTT), depășind limita normală (mai mult de 36,2 secunde), comparativ cu cele care au primit doza standard (33,3% față de 4,8%, $P=0,02$). De asemenea, grupul cu doză ajustată pe vârsta gestațională a avut valori mai mari ale aPTT (30,4 [27,4, 37,5] față de 26,6 [23,0, 29,6], $P=0,01$) și ale nivelurilor de anti-Xa (0,09 [0,09, 0,11] față de 0,09 [0,09, 0,09], $P=0,04$) [20].

Utilizarea HNF necesită monitorizarea frecventă a timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT) pentru a menține nivelurile terapeutice ale medicamentului [21]. La femeile gravide, există o diferență semnificativă între asocierea aPTT și nivelurile de heparină, comparativ cu femeile non-gravide. Răspunsul mai scăzut al aPTT la heparină în plasma femeilor însărcinate este determinat de cantitățile crescute de FVIII și de proteinele care se leagă de heparină. Drept urmare, pentru a obține un aPTT „terapeutic”, este necesară o doză mai mare de HNF. Astfel, se estimează că femeile gravide vor necesita o doză mai mare de heparină [22]. Au fost publicate mai multe opțiuni pentru administrarea HNF la pacientele gravide cu VTE acut în sarcina, cum ar fi Opțiunea 1: Bolus sub cutanat de 333 unități/kg, apoi administrare sub cutanată fixă de 250 unități/kg la fiecare 12 ore, titrată pentru a obține un nivel de anti-Xa în intervalul terapeutic (0,3 – 0,7 unități/ml); Opțiunea 2: Bolus intravenos de 80 unități/kg, apoi administrare intravenoasă de 18 unități/kg/oră, titrată pentru a obține anti-Xa terapeutic sau aPTT timp de 5 zile; după 5 zile de tratament intravenos, se convertește doza zilnică totală în doze subcutanate administrate de două ori pe zi, titrate pentru a obține un nivel de anti-Xa în intervalul terapeutic (0,3 – 0,7 u/ml) [23]. HNF a fost mult timp un pilon al tratamentului anticoagulant în sarcina, însă utilizarea sa este limitată de câteva dezavantaje semnificative. Fiind un compus de mari dimensiuni, această moleculă este rapid dezactivată de proteinele tisulare, ceea ce face ca răspunsul anticoagulant să fie greu de prevăzut, necesitând monitorizare frecventă și ajustări riguroase ale dozelor de heparina utilizată. În plus, administrarea orală a heparinei este imposibilă,

deoarece enzimele digestive o degradează rapid [24, 25]. Aceste considerente au căutat medicamentelor anticoagulante alternative mai sigure și mai previzibile pentru pacientele gravide.

Mai multe studii de cercetare au arătat că HNF sunt la fel de eficiente și sigure ca HNF pentru prevenirea și tratarea TVP. Într-o revizuire sistematică și meta-analiză realizată de Jacobson B. et al., 2019, cercetătorii au analizat siguranța și eficacitatea LMWH. Analiza a inclus 24 de studii publicate. Cercetătorii au căutat studii relevante în baze de date recunoscute precum PubMed, Embase și Cochrane, folosind termeni precum „enoxaparină” și „sarcină.” Au fost incluse studii clinice și observaționale, excluzând studiile cu paciente cu valve cardiace protetice. Comparativ cu grupul de control netratat, enoxaparina a fost asociată cu o creștere semnificativă a sângerării în sarcina (RR = 1,35; CI 95% [0,88-2,07]). Riscul de sângerare a fost mai mic la utilizarea enoxaparinei decât în cazul administrării aspirinei (RR = 0,93; CI 95% [0,62-1,39]). La femeile cu pierderi recurente de sarcină, tratamentul cu enoxaparină a redus semnificativ rata pierderilor comparativ cu grupurile netratate (RR = 0,58; CI 95% [0,34-0,96]). Enoxaparina combinată cu aspirină a fost mai eficientă decât aspirina în monoterapie (RR = 0,42; CI 95% [0,32-0,56]). Complicațiile majore precum evenimentele tromboembolice, trombocitopenia sau teratogenitatea au fost raportate rar [26]. Din acest considerent, la momentul actual, standardul în terapia anticoagulantă la gravidele cu VTE acut este utilizarea LMWH [27-29].

Tratamentul anticoagulant trebuie început cât mai curând posibil atunci când se diagnostică TVP. Înainte de inițierea anticoagularii, trebuie verificate: hemograma completă, testele de coagulare, ureea, electroliții și testele de funcție hepatică. Se administrează LMWH odată sau de două ori pe zi, utilizând un regim bazat pe greutatea corporală, pentru să se obțină niveluri adecvate de anti-Xa (între 0,5 și 1,2 IU/mL) la 3 ore după administrare. În cazurile de greutate corporală extremă (sub 50 kg sau peste 90 kg) sau la pacienții cu afecțiuni renale, poate fi necesară monitorizarea mai frecventă a nivelurilor de anti-Xa pe parcursul tratamentului. Continuarea administrării dozei complete de LMWH este recomandată pe întreaga perioadă a sarcinii [30]. Utilizarea anticoagulantelor în timpul sarcinii poate avea consecințe negative pentru mamă. Printre cele mai frecvente se numără sângerările, osteoporoza, iritațiile la locul de injectare și trombocitopenia [31, 32].

Doza terapeutică recomandată se calculează în funcție de greutatea corporală din primul trimestru

de sarcină (de exemplu, enoxaparin 1 mg/kg greutate corporală de două ori pe zi sau dalteparin 100 UI/kg greutate corporală de două ori pe zi). Valorile țintă pentru vârful anti-Xa, măsurate la 4–6 ore după injecție, sunt între 0,6 și 1,2 UI/mL. Cu toate acestea, studiile care susțin utilizarea monitorizării anti-Xa sunt limitate [33].

Studiu realizat de Kjaergaard AB et al., 2021 a evaluat eficiența și siguranța utilizării LMWH în timpul sarcinii, printr-o revizuire sistematică a literaturii disponibile în PubMed, Embase și Scopus. Au fost incluse 33 de studii incluse (4 studii controlate randomizate și 29 studii de cohortă). Rezultatele au arătat că strategiile de dozare profilactică a LMWH – fie dozate în funcție de greutate, fie la o doză fixă sau ajustate pe baza nivelurilor de anti-Xa – oferă eficiență și siguranță similare. În cazul femeilor gravide cu VTE sau risc crescut de tromboembolism, LMWH terapeutic ajustat pe greutate și cel ajustat pe greutate plus monitorizare anti-Xa au avut rezultate comparabile. În schimb, femeile cu valve cardiace mecanice au necesitat LMWH ajustat pe baza anti-Xa, dar chiar și în aceste condiții au fost raportate cazuri de tromboză și sângerare, inclusiv cu niveluri anti-Xa în limitele corecte [34]. În concluzie, riscurile și beneficiile monitorizării anti-FXa în sarcină sunt, probabil, mici. În ceea ce privește riscul de trombocitopenie în cazul femeilor tratate cu heparină, experții sugerează evaluarea numărului de trombocite la șapte zile de la începutul tratamentului. Totuși, riscul de trombocitopenie semnificativă în timpul tratamentului cu LMWH în sarcină este de doar 0,1–

0,2%, iar această metodă nu este folosită frecvent în practică atunci când femeile sunt tratate doar cu LMWH [35].

Anticoagulatele orale directe (AOD) sunt din ce în ce mai utilizate pentru prevenirea și tratamentul evenimentelor tromboembolice la pacienții adulți. Cu toate acestea, studiile privind siguranța și eficacitatea acestora în timpul sarcinii sunt limitate. Studiul Lameijer H. et al., 2018 a identificat 236 de cazuri de utilizare a AOD-urilor la gravide, dintre care rivaroxabanul a fost cel mai frecvent raportat. Durata maximă de utilizare de AOD a fost de 26 de săptămâni. Din cele 140 de sarcini 31% s-au terminat cu avort spontan, iar 68% au avut ca rezultat nașteri vii. În opt cazuri au fost raportate anomalii fetale și neonatale, riscul de malformații fiind de de 4% [36].

Studiul realizat de Areia AL și colaboratorii în 2022 a investigat utilizarea DOAC în timpul sarcinii, evidențiind avantajele lor practice comparativ cu LMWH. Cercetarea, desfășurată sub forma unei revizuri sistematice, a inclus 21 de studii au fost analizate în detaliu, cuprinzând un total de 339 de cazuri în care DOAC-urile au fost administrate în timpul sarcinii. Rezultatele au indicat o rată de nașteri vii de 56%, însă pierderile de sarcină au fost semnificative: 22,2% din cazuri au fost avorturi spontane, iar 21,8% întreruperi electiv. În plus, 3,6% dintre sarcini au prezentat anomalii fetale asociate cu utilizarea DOAC. Concluziile studiului subliniază că datele actuale nu sunt suficiente pentru a susține utilizarea DOAC în siguranță în timpul sarcinii [37] (Tab.1).

Tabel 1.

Opțiuni terapeutice pentru managementul tromboembolismului venos în sarcină.

Tip de anticoagulant	Mecanism de acțiune	Utilizare în sarcină	Doza în sarcină
Heparine cu greutate moleculară mică	Inhibarea selectivă a factorului Xa prin activarea AT III.	Alegerea de primă linie în sarcină; nu traversează placenta. Necesită ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală și trimestrul sarcinii.	Enoxaparină: 40 mg o dată pe zi pentru profilaxie; 1 mg/kg de două ori pe zi pentru tratament.
Heparina nefracționată	Activarea antitrombinei și inhibarea factorilor IIa și Xa.	Poate fi utilizată în siguranță; nu traversează placenta. Ajustarea dozei necesită monitorizarea aPTT.	Bolus inițial: 5.000-10.000 UI intravenos, apoi perfuzie continuă ajustată pentru a menține aPTT terapeutic.
Anticoagulate cumarice	Inhibarea sintezei factorilor II, VII, IX și X prin antagonizarea vitaminei K	Contraindicat în general din cauza riscului de teratogenitate și hemoragie fetală. Poate fi utilizată în situații excepționale (ex.: valve cardiace mecanice) cu monitorizare strictă.	Depinde de indicație; necesită monitorizarea INR (valori țintă: 2,0-3,0).
Anticoagulate orale directe	Inhibarea directă a trombinei (dabigatran) sau a factorului Xa (rivaroxaban, apixaban).	Nu sunt recomandate în sarcină; date insuficiente privind siguranța.	Nu este utilizată.

Concluzie.

În managementul anticoagulantelor în sarcină, LMWH (heparina cu greutate moleculară mică) reprezintă opțiunea terapeutică preferată datorită siguranței sale superioare, eficienței și profilului său favorabil în ceea ce privește riscurile pentru făt. LMWH nu traversează placentă și permite ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală a pacientei, fiind asociată cu un risc scăzut de complicații hemoragice. Heparina nefracționată (UFH) și fondaparinux constituie alternative viabile, dar necesită o monitorizare atentă a timpului de protrombină și a altor parametri de coagulare. Warfarina și anticoagulatele orale directe (DOACs) trebuie evitate în timpul sarcinii din cauza riscurilor semnificative de malformații congenitale și hemoragii fetale. Alegerea tratamentului anticoagulant se face în funcție de indicațiile specifice, perioada sarcinii și riscurile individuale ale mamei și fătului, iar monitorizarea continuă a tratamentului este esențială pentru prevenirea complicațiilor materno-fetale.

Bibliografie.

1. Tsikouras P, von Tempelhoff GF, Rath W. *Epidemiologie, Risikofaktoren und Risikostratifizierung venöser Thromboembolien (VTE) in Schwangerschaft und Wochenbett* [Epidemiology, Risk Factors and Risk Stratification of Venous Thromboembolism in Pregnancy and the Puerperium]. In: *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2017 Aug;221(4):161-174. German. doi: 10.1055/s-0043-107618. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28800668.
2. I. M. Orfanoudaki, "Review article: pulmonary embolism in pregnancy: suspicion, diagnosis and therapy," 2019, doi: 10.15406/ogij.2019.10.00407.
3. Ram S, Ram HS, Neuhof B, Shperling RB, Chodick G, Yogev Y. *Venous thromboembolism during pregnancy: Trends, incidence, and risk patterns in a large cohort population.* In: *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Mar;160(3):962-968. doi: 10.1002/ijgo.14414. Epub 2022 Sep 4. PMID: 35979847.
4. Spiezia L, Campello E, Simion C, Simioni P. *Prothrombotic risk factors in pregnancy.* In: *Ital J Gender-Specific Med* 2020;6(2):68-73. doi 10.1723/3351.33223
5. Bagot CN, Leishman E, Onyiaodike CC, Jordan F, Freeman DJ. *Normal pregnancy is associated with an increase in thrombin generation from the very early stages of the first trimester.* In: *Thromb Res.* 2017;157:49-54.
6. Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. *Estrogen and thrombosis: a bench to bedside review.* In: *Thromb Res.* 2020;192:40–51. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.008
7. Seyam, O., Frishman, W. H., & Aronow, W. S. (2024). *Pregnancy-Associated Venous Thromboembolism.* In: *Cardiology in Review*, 10-1097.
8. Singh, Devender. *Rudolf Virchow and Venous Thromboembolism: A Recognition after 100 Years.* In: *Indian Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 6(1):p 42-43, Jan–Mar 2019. | DOI: 10.4103/ijves.ijves_90_18.
9. Vučković, Biljana. *A neoteric approach to understanding thrombosis.* In: *Medicinski pregljed* 77.3-4 (2024): 79-82.
10. Devis P. and M. G. Knuttinen, "Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management," *Cardiovasc Diagn Ther*, vol. 7, no. Suppl 3, p. S309, Dec. 2017, doi: 10.21037/CDT.2017.10.08.
11. 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. doi: 10.1097/AOG.0000000000002923. PMID: 29939938.
12. Nelson-Piercy P. C. and D. R. Scott, *Thromboembolic Disease Diagnosis and Treatment during Pregnancy.* In: *The Global Library of Women's Medicine*, 2021, doi: 10.3843/GLOWM.415783.
13. Warzycka, K., Maliszewska, K., Woźniak, K., Gardian-Baj, M., Jung, M., Hedesz, P. & Szczerbiak, A. (2024). *Anticoagulants-The Past, The Present, The Future-A Systematic Review.* In: *Journal of Education, Health and Sport*, 68, 49539-49539.
14. Piraux, Arthur, and Vincent Beauvais. *Une prescription dans le cadre d'un relais AOD-AVK.* In: *Actualités Pharmaceutiques* 63.636 (2024): 13-15.
15. Nichols K. M., S. Henkin, and M. A. Creager. *Venous Thromboembolism Associated With Pregnancy: JACC Focus Seminar.* In: *J Am Coll Cardiol*, vol. 76, no. 18, pp. 2128–2141, Nov. 2020, doi: 10.1016/J.JACC.2020.06.090.
16. Dhillon SK, Edwards J, Wilkie J, Bungard TJ. *High-Versus Low-Dose Warfarin-Related Teratogenicity: A Case Report and Systematic Review.* In: *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Oct;40(10):1348-1357. doi: 10.1016/j.jogc.2017.11.020. PMID: 30390948.
17. Khatib R, Ludwikowska M, Witt DM, Ansell J, Clark NP, Holbrook A, Wiercioch W, Schünemann H, Nieuwlaar R. *Vitamin K for reversal of excessive vitamin K antagonist anticoagulation: a systematic review and meta-analysis.* In: *Blood Adv.* 2019 Mar 12;3(5):789-796. doi: 10.1182/bloodadvances.2018025163. PMID: 30850385; PMCID: PMC6418499.
18. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. *Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves.* In: *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jun 6;69(22):2681-2691. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.605. PMID: 28571631; PMCID: PMC5457289.
19. Kalaitzopoulos D. R. et al. *Management of venous thromboembolism in pregnancy.* In: *Thromb Res*, vol. 211, pp. 106–113, Mar. 2022, doi: 10.1016/J.THROMRES.2022.02.002.

20. Mok T, Nguyen AV, Kwan L, Steinberg I, Vallera C, Silverman NS, Rao R. *Prophylactic Unfractionated Heparin in Antepartum Hospitalizations: A Randomized Controlled Trial*. In: *Obstet Gynecol*. 2024 Jul 1;144(1):118-125. doi: 10.1097/AOG.0000000000005599. Epub 2024 May 14. PMID: 38743958.
21. Edebiri O. and F. N. Áinle. *Risk factors, diagnosis and management of venous thromboembolic disease in pregnancy*. In: *Breathe*, vol. 18, no. 2, Jun. 2022, doi: 10.1183/20734735.0018-2022.
22. Zhang W., J. Shen, and J. L. Sun. In: *Risk scores, prevention, and treatment of maternal venous thromboembolism*. In: *World J Clin Cases*, vol. 8, no. 11, p. 2210, Jun. 2020, doi: 10.12998/WJCC.V8.I11.2210.
23. Lau JF, Barnes GID, Streiff MB. *Anticoagulation Therapy*. In: Springer, 2018. Pp 36-38, 48-50.
24. Habib S, Khuwaja AM, Amjad N. *Anticoagulation therapy during pregnancy and puerperium*. In: *Anaesth Pain Intensive Care* 2014;18(4)415-418. 2014;18(4):415–8.
25. Gouin-Thibault I, Mansour A, Hardy M, Guéret P, de Maistre E, Siguret V, Cuker A, Mullier F, Lecompte T. *Management of Therapeutic-intensity Unfractionated Heparin: A Narrative Review on Critical Points*. In: *TH Open*. 2024 Oct 17;8(3):e297-e307. doi: 10.1055/a-2359-0987. PMID: 39420916; PMCID: PMC11486528.
26. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, Leisegang R. *Safety and Efficacy of Enoxaparin in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. In: *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):27-40. doi: 10.1007/s12325-019-01124-z. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31673991; PMCID: PMC6979442.
27. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management*. Green-Top Guideline No. 37b.
28. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, Ten Cate-Hoek AJ, Elalamy I, Enzmann FK, Geroulakos G, Gottsäter A, Hunt BJ, Mansilha A, Nicolaides AN, Sandset PM, Stansby G, Esvs Guidelines Committee, de Borst GJ, Bastos Gonçalves F, Chakfé N, Hinchliffe R, Kolh P, Koncar I, Lindholt JS, Tulamo R, Twine CP, Vermassen F, Wanhainen A, Document Reviewers, De Maeseneer MG, Comerota AJ, Gloviczki P, Kruij MJHA, Monreal M, Prandoni P, Vega de Ceniga M. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 *Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis*. In: *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021 Jan;61(1):9-82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33334670.
29. Mazzolai L, Abovans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Büller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. *Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function*. In: *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4208-4218. doi: 10.1093/eurheartj/ehx003. PMID: 28329262.
30. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, Vazquez SR, Greer IA, Riva JJ, Bhatt M, Schwab N, Barrett D, LaHaye A, Rochweg B. *American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy*. In: *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3317-3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802. PMID: 30482767; PMCID: PMC6258928.
31. Leffert, L.; Butwick, A.; Carvalho, B.; Arendt, K.; Bates, S.M.; Friedman, A.; Horlocker, T.; Houle, T.; Landau, R.; Dubois, H.; et al. *The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants*. In: *Anesth. Analg*. 2018, 126, 928–944.
32. Zaidi SRH, Jenkins SM. *Anticoagulant Therapy In Pregnancy*. 2024 Jan 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 39163444.
33. Undas A. *Anticoagulant treatment of venous thromboembolism in pregnant women*. In: *Acta Haematologica Polonica* 2021 Number 4, Volume 52, pages 416–421 DOI: 10.5603/AHP.2021.0078 ISSN 0001–5814 e-ISSN 2300–7117
34. Kjaergaard AB, Fuglsang J, Hvas AM. *Anti-Xa Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin during Pregnancy: A Systematic Review*. In: *Semin Thromb Hemost*. 2021 Oct;47(7):824-842. doi: 10.1055/s-0041-1726374. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34130342.
35. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. *The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. In: *Eur Respir J*. 2019; 54(3), doi: 10.1183/13993003.01647-2019, indexed in Pubmed: 31473594.
36. Lameijer H, Aalberts JJJ, Van Veldhuisen DJ, Meijer K, Pieper PG. *Efficacy and safety of direct oral anticoagulants during pregnancy; a systematic literature review*. In: *Thromb Res*. 2018 Sep;169:123-127. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.022. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30036784.
37. Areia AL, Mota-Pinto A. *Experience with direct oral anticoagulants in pregnancy - a systematic review*. In: *J Perinat Med*. 2022 Jan 24;50(4):457-461. doi: 10.1515/jpm-2021-0457. PMID: 35073471.