

# Ghid de prevenție a tromboembolismului venos

## Ediția a II-a

Leonida Gherasim, Dinu Antonescu, Dan Tulbure\*

35

### Introducere

Recent a fost publicată în revista Chest (2008, 133, suppl. iunie), a 8a ediție a American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines, consacrată terapiei antitrombotice. Ca și precedentele ediții care s-au succedat regulat la 4 ani, actuala ediție ACCP asupra terapiei antitrombotice reactualizează recomandările pe baza analizei studiilor și cercetărilor publicate din ultimii 20 de ani și până în prezent. Lucrarea care se întinde pe 800 de pagini, abordează toate domeniile de patologie în care terapia antitrombotică, înțeleasă în sens larg (antiplachetară, anticoagulantă, fibrinolică) își găsește indicații. Temele abordate se întind de la farmacologia medicației antitrombotice – în uz sau de perspectivă – până la domeniile cele mai specializate (medicale, chirurgicale, intervenționale etc) în care medicația antitrombotică își găsește indicațiile și limitele.

În lumina datelor din ACCP VIII și a studiilor publicate în ultimul an, am considerat necesară actualizarea „Ghidului de prevenție a tromboembolismului venos” elaborat de un colectiv multidisciplinar în 2007, și adoptat de numeroase Societăți Științifice de specialitate din România. Unele idei și recomandări noi din ACCP VIII privind profilaxia TEV merită subliniate în introducere.

1. O problemă de bază în orice ghid privește *gradarea recomandărilor* și calitatea probelor pe baza cărora se face recomandarea. În ACCP VIII se folosesc numai 2 grade de recomandări: grad 1 - recomandare puternică; grad 2 – recomandare mai puțin puternică, cu beneficii și riscuri. Dovezile

\* *Conținutul ghidului a fost avizat de următoarele societăți științifice:*

*Anestezie și Terapie Intensivă • Chirurgie • Hematologie • Medicină Internă • Neurologie • Obstetrică și Ginecologie • Ortopedie și Traumatologie*

pentru fiecare recomandare sunt menținute: A (dovezi de înaltă calitate), B (dovezi moderate) și C (dovezi „slabe”). Este astfel eliminată în ACCP VIII recomandarea grad 3, care se referea anterior la situațiile majore cu recomandare negativă.

2. *Strategia folosită în tromboprofilaxie* este special subliniată la începutul capitolului de prevenție a TEV. Autorii, specialiști de înaltă clasă internațională, recomandă ca fiecare spital să-și formuleze o strategie locală pentru tromboprofilaxie folosind forme variate (tipărite, electronice), în plus de metodele pasive de distribuire a materialelor sau a conferințelor educaționale. Strategia trebuie să urmărească creșterea aderenței la tromboprofilaxie.

3. *Metodele mecanice de tromboprofilaxie*, compresia elastică (ciorapi elastici sau compresie gradată) sau compresia pneumatică intermitentă sunt în prezentul ghid larg recomandate în profilaxie. Ele și-au dovedit eficiența la pacienții cu risc înalt de sângerare – grad 1A sau, posibil, ca adjuvant în tromboprofilaxia farmacologică – grad 2A. Chirurgia majoră ortopedică, neurochirurgia, chirurgia generală, pacienții din terapie intensivă sunt printre indicațiile cele mai utile ale metodelor mecanice de tromboprofilaxie.

4. *Tromboprofilaxia farmacologică* folosește, de regulă, HGMM sau HNF; ambele au indicații de grad 1A în toate situațiile, în afară pacienților cu risc înalt hemoragic. Fondaparina, pentazaharid cu acțiune indirectă pe factorul Xa, mai recent introdus în terapia antitrombotică, a dovedit efecte benefice în tromboprofilaxie, unele similare heparinelor. În ghidul ACCP VIII, fondaparina are recomandări de folosire în tromboprofilaxie, ca alternativă la HGMM sau HNF, cu grad de recomandare 1A. În același timp, sunt prevăzute situațiile în care sunt recomandate, în profilaxie, numai HGMM sau HNF.

5. În ultimii 2-3 ani noi antitrombotice cu efecte anti-factor Xa (rivaroxaban, idraparinux) și anti factor IIa (dabigatran) – cu administrare orală sau injectabilă – au studii publicate. Rivaroxabanul și dabigatranul au deja indicații în tromboprofilaxie, până în prezent numai în chirurgia ortopedică majoră (proteză de șold, genunchi).

6. *Durata tromboprofilaxiei*, este un element esențial care determină eficiența acesteia și riscul de recurență al TEV. Până în ultimii ani, cel puțin pentru condițiile chirurgicale, tromboprofilaxia farmacologică era recomandată câteva zile postoperator, și până la mobilizarea pacientului. Experiența câpătată în chirurgia ortopedică majoră cu tromboprofilaxia extinsă, a condus la reevaluări mai largi privind durata tromboprofilaxiei, cel puțin la grupe selecționate de pacienți cu risc trombotic foarte înalt. În raport cu gradul de risc individual, în ghidul ACCP VIII, sunt prevăzute durate diferențiate de tromboprofilaxie farmacologică postoperatorie. De ex:

- pacienții la care se efectuează intervenții de chirurgie generală majoră:

- tromboprofilaxie până la externare;
- pacienții cu risc trombotic mare, inclusiv cei la care se efectuează chirurgia majoră a cancerului sau au istoric de TEV: tromboprofilaxie și după externare, posibil până la 28 zile;
  - pacienții cu chirurgie ginecologică majoră: tromboprofilaxie până la 28 zile;
  - pacienții cu chirurgie ortopedică majoră (proteză de șold, proteză de genunchi, fractură chirurgicală de femur): tromboprofilaxie cel puțin 10 zile în spital; se recomandă extinderea până la 35 zile - grad 1A.

7. Ghidul ACCP VIII menține sau schimbă, după caz, recomandările de tromboprofilaxie pentru specialitățile medicale și chirurgicale, cu mențiuni speciale pentru pacienții neoplazici, politraumatizați sau cei din serviciile de terapie intensivă. În raport cu dezvoltarea și experiența unor noi domenii chirurgicale, în actualul ghid sunt adăugate recomandările de tromboprofilaxie pentru chirurgia bariatrică, chirurgia toracică și chirurgia de bypass coronarian.

În spiritul ghidului ACCP VIII și a studiilor clinice recent publicate de tromboprofilaxie am revizuit ghidul de față, în speranța îmbunătățirii tromboprofilaxiei în unitățile sanitare din țara noastră.

## 1. Date generale

### 1.1 Date epidemiologice

Tromboembolismul venos (TEV), manifestat ca tromboză venoasă profundă (TVP) sau embolie pulmonară (EP), reprezintă cea mai frecventă cauză prevenibilă de deces la pacienții spitalizați. Astfel, fără profilaxie, incidența TVP survenite în spital, confirmate prin metode obiective, este de aproximativ 10-40% la pacienții cu afecțiuni medicale sau supuși unor intervenții de chirurgie generală și de 40-60% după intervențiile chirurgicale ortopedice majore (tabelul 1). Un sfert până la o treime dintre trombi venoși afectează venele profunde proximale, iar trombi cu această localizare produc mai frecvent simptome și EP.

Tabelul 1. Riscul absolut de TVP la pacienții spitalizați\*

Grupa de pacienți	Prevalența TVP (%)
Pacienți cu afecțiuni medicale	10-20
Chirurgie generală	15-40
Intervenții chirurgicale ginecologice majore	15-40
Intervenții chirurgicale urologice majore	15-40

Neurochirurgie	15-40
Accidente vasculare cerebrale	20-50
Artroplastie de șold sau genunchi, chirurgie șoldului	40-60
Traumatisme majore	40-80
Leziuni ale măduvei spinării	60-80
Pacienți critici	10-80

\*Rate bazate pe teste diagnostice obiective pentru TVP la pacienți care nu primesc tromboprofilaxie.

Sindromul post-trombotic reprezintă o complicație frecventă a TVP, având o frecvență de 20-50% după TVP simptomatică, iar formele sale severe pot fi întâlnite la 5-10% dintre pacienții cu TVP. Hipertensiunea pulmonară este o altă complicație redutabilă ce apare la 3,8% dintre pacienții cu EP la 2 ani.

## 1.2 Motivația tromboprofilaxiei

Prevalența crescută a TEV la pacienții spitalizați, din servicii medicale, chirurgicale sau de terapie intensivă, împreună cu rata crescută a complicațiilor fatale și non-fatale ale TEV, au condus la necesitatea prevenției instalării bolii tromboembolice venoase.

Un număr mare de studii a confirmat eficiența măsurilor de tromboprofilaxie, atât în prevenția TVP distale sau proximale, cât și a EP fatal și non-fatal, cu un raport cost-eficiență favorabil. Este de asemenea dovedit că abordarea bazată pe screening urmată de tratament a cazurilor de TEV depistate este scumpă, cu sensibilitate scăzută și raport nefavorabil cost-eficiență. Dovezile pentru beneficiile tromboprofilaxiei la pacienții medicali sau chirurgicali au fost aduse de numeroase studii clinice controlate. Eficiența prevenției TVP, apreciată prin scintigrafia cu fibrinogen în chirurgia generală este consemnată în tabelul 2.

Tabelul 2. Prevenția TVP în chirurgia generală

Regim terapeutic	Nr.studii	Nr.pacienți	Prevalența TVP (%)	RRR (%)
Aspirina	5	372	20	20
HNF	47	10339	8	68
HGMM	21	9364	6	76

În studii recente (tabelul 3), reducerea riscului relativ (RRR) a fost reconfirmată pentru HGMM.

Tabelul 3. Beneficiile tromboprofilaxiei versus placebo

Studiu	RRR (%)	Tratament	Pacienți cu TEV(%)	p
MEDENOX	63	Placebo Enoxaparină	14.9 5.5	<0.001
PREVENT	49	Placebo Dalteparină	5.0 2.8	0.0015
ARTEMIS	47	Placebo Fondaparinux	10.5 5.6	0.029

Cu toate acestea, în pofida dovezilor acumulate pentru eficiența și importanța sa, tromboprofilaxia este subutilizată atât în Europa cât și în Statele Unite ale Americii, datorită insuficienței cunoașterii a indicațiilor și metodelor de aplicare.

### 1.3 Stratificarea riscului de tromboembolism venos

Stratificarea riscului pentru TEV reprezintă o etapă esențială pentru stabilirea strategiei și a metodelor de tromboprofilaxie (farmacologice și nefarmacologice), precum și pentru estimarea prognosticului pacienților. Stratificarea trebuie efectuată la pacienții internați pentru intervenții chirurgicale de orice tip, pacienții din serviciile de ortopedie (cu fracturi sau intervenții chirurgicale), pacienții cu traumatisme majore, cei internați în serviciile de terapie intensivă, precum și pacienții internați pentru afecțiuni medicale acute sau cei oncologici.

Evaluarea riscului individual al pacienților începe cu identificarea factorilor de risc prezenți la fiecare pacient. Aceștia sunt fie factori de risc preexistenți, prezenți la pacienți înainte de condiția patologică actuală, fie factori de risc precipitanți determinați de boala actuală (medicală, chirurgicală, ortopedică, etc.). La majoritatea pacienților coexistă mai mulți factori de risc, astfel încât apare un risc global cumulat care permite încadrarea pacientului într-un nivel de risc (mic, moderat, mare).

Principalii factori de risc pentru TEV și pe baza cărora se stabilesc nivelele de risc sunt sintetizați în tabelul 4.

Tabelul 4. Factori de risc pentru tromboembolismul venos

Intervențiile chirurgicale sau ortopedice
Traumatismele (majore sau ale membrelor inferioare)
Imobilizarea (>3 zile)
Accidentul vascular cerebral (în special asociat cu deficit motor)
Neoplaziile
Tratamentul antineoplazic (hormono-, chimio-, sau radioterapie)
Antecedentele de TEV
Vârsta peste 40 ani
Sarcina și perioada postpartum
Tratamentele hormonale
Contraceptivele orale sau terapia de substituție hormonală pe bază de estrogeni
Modulatorii selectivi de receptori estrogenici (raloxifen, tamoxifen etc)
Afecțiunile medicale acute (inclusiv acutizarea unor afecțiuni medicale cronice)
Insuficiența cardiacă sau respiratorie
Infarctul miocardic acut
Bolile inflamatorii intestinale
Sindromul nefrotic
Infecții acute severe
Sepsisul
Trombofilia ereditară sau dobândită
Anticorpii antifosfolipidici
Deficitul de proteina C, S, antitrombină III
Rezistența la proteina C activată (factor V Leiden)
Afecțiunile mieloproliferative
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă
Obezitatea
Fumatul
Varicele la membrele inferioare
Cateterizarea venoasă centrală

În practică se folosesc 3 niveluri de risc, pe baza factorilor de risc prezenți, fiecare nivel de risc având modalități de tromboprofilaxie diferențiate.

Există și o altă abordare a riscului, evaluarea riscului individual care ia în considerare factorii de risc prezenți și ponderea sau ierarhizarea acestora într-o scară de risc. Se construiește astfel un scor de risc individual, iar profilaxia se stabilește pe baza acestui scor. Un model de stratificare a riscului individual, aplicabil pentru pacienții medicali și chirurgicali, este redat în anexa 1.

În stratificarea riscului și în stabilirea metodelor de tromboprofilaxie este necesar să fie identificați și factorii de risc hemoragic, pe care tromboprofilaxia îi poate amplifica. Principalii factori asociați cu un risc hemoragic crescut sunt: existența unei sângerări active, coagulopatie cunoscută, trom-

bocitopenia (inclusiv cea indusă de heparină), tratamentul antiagregant, prezența insuficienței renale.

#### 1.4 Metode de screening a tromboembolismului venos

Metodele de screening pe baza cărora s-a stabilit incidența TEV sunt scintigrafia cu fibrinogen radiomarcant, pletismografia de impedanță, venografia de contrast și ecografia duplex. În practica medicală curentă aceste metode sunt metode de diagnostic ale TVP. Dintre acestea, venografia de contrast, metodă de referință, este relevantă clinic, cu excepția prezenței trombilor mici sau distali; ea asociază inconvenientele unei metode invazive cu substanța de contrast.

În prezent, metoda de diagnostic cea mai utilizată este ultrasonografia Doppler venoasă, deoarece are o mare acuratețe în TVP simptomatică și asimptomatică, este disponibilă pe scară largă, este neinvazivă și repetabilă. Ghidul ACCP menționează că TVP proximală depistată ecografic este cea care prezintă relevanță clinică, datorită asocierii cunoscute între TVP proximală și EP. O limită a metodei o reprezintă sensibilitatea mai mică în detectarea TVP distale, mici și/sau neocluzive. O problemă importantă pentru acuratețea rezultatelor investigației ultrasonografice o reprezintă standardizarea tehnicii și pregătirea unui număr mai mare de specialiști în domeniul ultrasonografiei vasculare.

Indicațiile și metodele de tromboprofilaxie nu se stabilesc pe baza rezultatelor screeningului, ci pe baza stratificării riscului și a datelor clinice prezente la pacientul medical sau chirurgical.

## 2. Metode de profilaxie a TEV

Decizia de folosire a profilaxiei TEV pentru fiecare pacient în parte trebuie făcută prin combinarea datelor furnizate de recomandările bazate pe evidențe (care se referă în special la un grup de pacienți) cu evaluarea individualizată a factorilor de risc și a efectelor secundare ale tromboprofilaxiei, ținând cont și de metodele de profilaxie disponibile.

Metodele de profilaxie ale TEV sunt metodele mecanice, cu eficiență limitată, și metodele farmacologice. Ele se aplică în raport cu nivelul de risc al pacientului și cu beneficiul maxim așteptat. Metodele de profilaxie se aplică concomitent cu măsurile generale valabile la toți pacienții cu risc, precum și cu măsurile specifice bolii care predispune la TEV.

### 2.1 Metode generale

Este demonstrat că imobilizarea este un factor de risc important pentru TEV, și poate crește incidența acestuia de până la 10 ori. Astfel, mobiliza-

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

Hemoconcentrația crește și ea riscul de TEV, ca urmare, în special, la pacienții imobilizați trebuie asigurată o hidratare adecvată.

## 2.2 Metode mecanice

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

Dintre metodele mecanice de profilaxie a TEV, cea mai utilizată este reprezentată de ciorapii elastici externi. Aceștia sunt contraindicați la pacienții cu arteriopatie periferică severă, neuropatie periferică severă, dermatită sau alte afecțiuni dermatologice localizate la membrele inferioare.

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

Se recomandă ca metodele mecanice de profilaxie să fie utilizate în principal la pacienții cu risc crescut de sângerare - grad 1A\*, sau ca metode asociate la profilaxia cu anticoagulante - grad 2A\*.

Se recomandă acordarea unei atenții deosebite utilizării corecte și compliancei optime la dispozitivele mecanice - grad 1A\*.

## 2.3 Metode farmacologice

### 2.3.1. Agenții antiplachetari (*aspirina*)

Aspirina nu și-a dovedit utilitatea în profilaxia TEV. În plus s-a identificat și o creștere mică, dar semnificativă, a riscului de hemoragii majore, în special în cazul asocierii cu alți agenți antitrombotici.

Nu se recomandă utilizarea aspirinei în monoterapie pentru profilaxia TEV la toate grupele de pacienți - grad 1A\*.



### 2.3.2. Heparine

Heparinele sunt agenți anticoagulanți care inactivează trombina și factorul X activat (Xa) prin antitrombina III (ATIII).

În România au în acest moment (septembrie 2008) aprobarea Agenției Naționale a Medicamentului pentru profilaxia TEV: heparina nefracționată, enoxaparina, dalteparina, nadroparina, reviparina și tinzaparina (cu anumite indicații specifice pentru fiecare HGMM).

Față de heparina nefracționată (HNF), heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) au o activitate anti-Xa mai mare, o farmacocinetică mai previzibilă, sunt ușor de administrat, nu necesită monitorizare de laborator și, în plus, produc mai rar trombocitopenie la heparină.

#### 2.3.2.1. Heparina nefracționată

Pentru profilaxia TEV, HNF se administrează subcutanat, doza fiind de 5000 U la 8-12 ore. Nu necesită monitorizare de laborator.

Contraindicațiile administrării HNF sunt reprezentate de afecțiunile hemoragipare (hemofilie, trombocitopenii etc) și afecțiunile cu risc crescut de sângerare (ulcer gastroduodenal activ, hemoragii recente digestive sau în alte sfere). Traumatismele majore, hipertensiunea arterială necontrolată și insuficiența hepatică severă reprezintă situații în care administrarea de heparină trebuie făcută cu precauție.

Riscul de trombocitopenie indusă de heparină, care poate apărea la orice doză de HNF, în special în administrare prelungită (>5 zile), impune numărărea trombocitelor înainte de tratament și apoi periodic.

#### 2.3.2.2. Heparinele cu greutate moleculară mică

Sunt în prezent larg utilizate în profilaxia TEV. Dozele și ritmul lor de administrare sunt sintetizate în tabelul 5 și anexa 3.

*Tabelul 5. Modul de administrare a HGMM în profilaxia tromboembolismului venos (a se ține seama și de recomandările producătorului)*

Tipul HGMM	Doza și ritm de administrare
Enoxaparina (Clexane)	4000 UI (40 mg - 0,4 mL) /zi s.c.
Dalteparina (Fragmin)	5000 UI (0,4 mL) /zi s.c.
Nadroparina (Fraxiparine)	2850 - 5700 UI (0.3-0.6 mL/zi s.c. (în funcție de gradul de risc și de greutatea pacientului)
Tinzaparina (Innohep)	3500 UI (0,35 mL) /zi s.c. - pacienți cu risc moderat 4500 UI (0,45 mL) /zi s.c. - pacienți cu risc mare sau foarte mare
Reviparina (Clivarin)	4200 UI (0.6 mL) /zi s.c. - pacienți cu risc mare sau foarte mare 1432 UI (0.25 mL) /zi s.c. - pacienți cu risc mic-moderat

HGMM sunt preferate pentru că:

- la aceeași eficacitate, asigură o securitate superioară
- scad mortalitatea, în special la pacienții cu cancer concomitent
- au risc redus de trombocitopenie indusă de heparină
- nu necesită monitorizare de laborator
- oferă posibilitatea de a trata pacienții, parțial sau integral, la domiciliu.

Fiecare HGMM are o farmacocinetică unică și de aceea nu se recomandă schimbarea lor în timpul tromboprofilaxiei.

Principala cale de eliminare pentru HGMM este cea renală. În cazul *disfuncției renale severe* (clearance creatinină <30 mL/min), efectul acestor medicamente se poate acumula crescând riscul de sângerare. Pentru prevenirea acestor situații, în ghidul ACCP VIII (2008), se recomandă evaluarea funcției renale înainte prescrierii antitromboticelor care se elimină pe cale renală, în special la vârstnici, persoane cu diabet zaharat și cele cu risc înalt de sângerare (grad 1A). În raport cu circumstanțele este recomandată una din opțiuni: neprescrierea sau oprirea medicamentului care se acumulează în disfuncția renală, folosirea de doze mai mici sau monitorizarea nivelului medicamentului sau al efectului anticoagulant (grad 1B).

### 2.3.3. Anticoagulantele orale

Anticoagulantele orale (acenocumarolul, warfarina) sunt rar utilizate în profilaxia TEV, în special în profilaxia pe termen lung, de ex. în chirurgia ortopedică majoră sau la pacienții la care persistă nedefinit factorii de risc (imobilizare, trombofilii etc). Dezavantajele profilaxiei cu AVK constau în instalarea tardivă a efectului, necesitatea de monitorizare frecventă prin INR (International Normalized Ratio), precum și un risc crescut de sângerare în special la pacienții chirurgicali, cu traumatisme sau anestezie de tip rahianestezie sau epidurală. Ea este înlocuită în practică prin administrarea de HGMM. În România, este autorizat pentru tromboprofilaxie acenocumarolul.

### 2.3.4. Pentazaharidele

Fondaparina este un inhibitor sintetic, înalt selectiv al factorului Xa. Se administrează subcutanat, are răspuns rapid și timp de înjumătățire prelungit. Fondaparina este recomandată în profilaxia TEV din cadrul chirurgiei fracturilor de șold și de protezare șold și genunchi, existând dovezi privind superioritatea sa față de enoxaparină în aceste situații. Indicațiile sale sunt în extensie și pot fi o alternativă la HNF și HGMM. Doza de fondaparină folosită în tromboprofilaxie este de 2,5 mg sc, o dată pe zi.

## 2.4. Strategia profilaxiei TEV

Metoda de profilaxie aleasă depinde de nivelul de risc stabilit pentru pacient (conform tabelelor 4-6). Aceste metode se aplică diferențiat în funcție de recomandările de la fiecare capitol privind populațiile speciale. Gradul de recomandare a tromboprofilaxiei - conform ACCP VIII - se regăsește în anexa 2.

## 2.5 Durata profilaxiei TEV

Ca regulă generală, profilaxia tromboembolismului venos se efectuează până în momentul în care riscul embolic se reduce (devine mic) sau dispare (de exemplu, până la mobilizarea pacienților). De obicei, durata profilaxiei este în medie de 7-10 zile sau până când a dispărut factorul care a declanșat evenimentul trombotic. În situații speciale când riscul se menține pe o perioadă mai lungă pacienții necesită continuarea profilaxiei și în ambulator. Profilaxia prelungită se face cu HGMM, iar în cazuri selectate cu AVK (în special atunci când durata profilaxiei este nedefinită).

Particularitățile tromboprofilaxiei prelungite sunt detaliate la capitolele respective ale ghidului.

## 3. Profilaxia TEV la pacienții cu afecțiuni medicale

### 3.1. Riscul și factorii de risc specifici

Afecțiunile medicale, extrem de diverse ca severitate și durată au risc de TEV, în special în condiții de spitalizare. După unele studii, 70% din evenimentele tromboembolice simptomatice și 70-80% din EP fatale, survin la pacienți nechirurgicali. Prevalența TVP la pacienții medicali este relativ mică, de 5%-6%, dar este mult crescută (20%-33%) în serviciile de terapie intensivă medicală. Prevalența este variată, în raport cu boala de bază și metoda de diagnostic a TVP. La pacienții internați, marea majoritate a trombilor sunt localizați la venele gambei și rămân asimptomatici; tromboza venoasă se poate extinde proximal la aproximativ 25% din cazuri devenind simptomatică și producând EP masive și fatale.

Afecțiunile medicale recunoscute a avea risc semnificativ de TEV sunt numeroase (tabelul 6). Mulți pacienți din secțiile medicale au factori de risc multipli și riscul global de TEV este mult mai mare decât cel estimat pentru boala de bază.

Tabelul 6. Afecțiuni medicale cu risc de TEV

Insuficiență cardiacă congestivă
Insuficiență respiratorie (severă)
Cancer
Infarct miocardic acut
Boli neurologice cu deficit motor (membre inferioare)
Boli inflamatorii intestinale
Boli acute severe
Mieloproliferări
Colagenoze cu anticorpi antifosfolipidici
Trombofilii congenitale
Sindrom nefrotic
Pacienți medicali în stare critică

Trombofiliiile congenitale și sindromul antifosfolipidic primar sau secundar, sunt condiții patologice din ce în ce mai mult cercetate, la pacienții cu TEV așa numit idiopatic și la cei cu antecedente familiale de evenimente trombotice. Prevalența factorilor de risc trombofilici în populația generală și incidența TVP sunt consemnate în tabelul 7.

Tabelul 7. Prevalența factorilor de risc trombofilici și incidența TVP în populația generală

Factor de risc	Prevalența(%)	Bolnavi TVP ( %)	RR(%)
Deficit de proteină C	0,2-0,4	4	15
Deficit de proteină S	necunoscută	1	necunoscut
Deficit de ATIII	0,01	1	50
Factorul V Leiden	5	20	3
Protrombina 20210A	2	6	3
Factorul VIII (conc > 1500 UI/L)	11	25	2,3

\*RR=risc relativ

Stratificarea riscului de TEV la pacienții medicali se face tot în trei grade de risc: mic, moderat, mare. Încadrarea într-un grad de risc este necesar să se facă individualizat. Vârsta avansată (>75 ani), reducerea prelungită a mobilității, neoplazia prezentă, TEV în antecedente sau istoric familial de TEV

sau prezența factorilor de trombofilie încadrează pacientul, de la început, la un grad de risc mare sau foarte mare.

### 3.2. Mijloace de profilaxie

Mijloacele de profilaxie la pacienții medicali sunt comune cu cele folosite la pacienții chirurgicali; cele mecanice au o utilizare limitată și o eficiență nedovedită în studii clinice randomizate. HGMM și HNF au fost cercetate în studii clinice controlate și și-au dovedit eficiența inclusiv pe mortalitate și siguranță. Concluziile studiilor de tromboprofilaxie folosind HGMM, HNF sau fondaparină și consemnate în ACCP VIII sunt:

- profilaxia TEV cu HGMM, HNF sau fondaparină scade cu cel puțin 50% riscul de TEV simptomatic sau asimptomatic (la pacienții medicali) versus absența profilaxiei;
- în studii clinice largi, s-a demonstrat eficacitatea enoxaparinei 40 mg o dată/zi, dalteparinei 5 000 UI/zi și fondaparinei 2,5 mg/zi în comparație cu placebo;
- profilaxia cu HGMM se asociază cu o incidență mai mică a sângerărilor majore (HNF 1,2% vs HGMM 0,4%);
- trombocitopenia la administrarea de HNF pentru o perioadă mai mare de o săptămână apare la 1,4% dintre pacienți.

Deși există probe evidente de eficiență și siguranță a profilaxiei cu HGMM, HNF sau fondaparină a TVP, profilaxia este subutilizată la pacienții medicali, comparativ cu cei chirurgicali.

Durata optimă a tromboprofilaxiei la pacienții medicali trebuie stabilită individual, în raport cu persistența factorilor de risc la care este expus pacientul (boala actuală) și prezența sau absența factorilor de risc preexistenți bolii, în general nemodificabili (ex. vârstă, antecedente de TEV etc). Unele grupe de pacienți necesită tromboprofilaxie extinsă (10-14 zile, ambulator)

### 3.3. Recomandări

1. La pacienții cu afecțiuni medicale acute, internați în spital cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu afecțiuni respiratorii severe, sau care sunt imobilizați la pat sau care au unul sau mai mulți factori de risc suplimentari, care includ neoplazii active, antecedente de TEV, sepsis, afecțiuni neurologice acute sau boli inflamatorii intestinale, se recomandă profilaxia cu HGMM sau HNF (de ex. enoxaparină 40 mg sc/zi sau HNF 5000 UI/sc de 2-3 ori/zi) sau fondaparină 2,5 mg/zi – grad 1A\*.

2. La pacienții cu afecțiuni medicale care au factori de risc pentru TEV și la care există o contraindicație pentru profilaxie farmacologică, se recomandă utilizarea profilaxiei mecanice cu CE sau CPI – grad 1A\*.

### 3.4. Profilaxia TEV la pacienții neurologici

#### 3.4.1. Riscul și factorii de risc specifici

Bolile neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită reprezintă o condiție medicală cu risc înalt de TEV (incidență 20% - 60%). Accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite și care se asociază cu risc major de TEV. În absența tromboprofilaxiei, aproximativ 5% din decesele precoce din AVC se produc prin EP.

#### 3.4.2. Mijloace de profilaxie

În AVC acut ischemic, HGMM și HNF reduc TVP asimptomatică în comparație cu absența profilaxiei (reducerea RR:0,6; IC:95% ; 0,49 - 0,77). Reducerea semnificativă a TVP și EP cu heparine se însoțește de creșterea minimă a riscului de complicații hemoragice. Studiul PREVAIL (2007) a arătat că enoxaparina a fost superioară HNF în profilaxia TEV la pacienții cu accident vascular ischemic acut.

Folosirea CE și CPI s-a dovedit utilă, în puține studii, în tromboprofilaxie la pacienții cu AVC acut hemoragic.

#### 3.4.3. Recomandări

1. La pacienții cu stroke ischemic și mobilitate restricționată se recomandă doze profilactice de HGMM sau HNF – grad 1A\*
2. La pacienții cu contraindicații pentru tromboprofilaxie farmacologică se recomandă CPI sau CE - grad 1B\*
3. La pacienții cu hematom intracerebral acut, se recomandă folosirea, inițial, de CPI - grad 1B\*. La pacienții stabili, se sugerează doze mici sc de HNF, nu mai devreme de a doua zi de la debutul hemoragiei - grad 2C\*

### 4. Profilaxia TEV la pacienții oncologici

#### 4.1. Riscul și factorii de risc specifici

Pacienții oncologici au un risc de TEV de 6 ori mai mare decât populația generală. TEV odată dezvoltată are o rată mai mare de recurență chiar sub anticoagulare cu AVK. Riscul este variabil în funcție de tipul neoplaziei, stadiul său evolutiv și tipul de tratament (chimioterapie, intervenție chirurgicală, radioterapie). Tumorile maligne cerebrale, adenocarcinomul de ovar, pancreas, plămân, prostată și rinichi, neoplaziile hematologice reprezintă neoplaziile cu riscul cel mai mare de TEV.

Pacienții neoplazici supuși intervențiilor chirurgicale au un risc dublu de TVP și cel puțin triplu de EP fatală, comparativ cu pacienții fără cancer și intervenții similare. Rata de EP fatale este între 1% și 5%, iar rata TVP asimp-

tomatice este de 30% - 50%. Cancerul este, de asemenea, un predictor al eșecului tromboprofilaxiei, deși în majoritatea cazurilor este eficace.

Pacienții neoplazici care primesc chimioterapie sau radioterapie au o rată crescută de TEV; o astfel de situație se întâlnește la pacientele cu cancer de sân tratate profilactic cu tamoxifen. Unele tratamente aplicate la neoplazii cresc riscul de TEV: medicația de manipulare hormonală, inhibitorii de aromatază, talidomida și lenalidomida, eritropoietina sau darbepoietina, inhibitorii de angiogeneză. Cateterul venos central a demore pentru tratamente specifice, produce un risc suplimentar de TEV.

Cancerul, prin factorii biologici pe care îi promovează este și un factor predictiv independent pentru lipsa de răspuns la tromboprofilaxie sau la tratamentul TEV.

#### 4.2. Mijloace de profilaxie

Profilaxia TEV la pacienții neoplazici se face pe baza evaluării individuale a gradului de risc, ținând seama de tipul de tratament aplicat pacientului. Prevenția TEV în cancer este importantă sub multiple aspecte: boala are prin ea însăși risc foarte înalt, tratamentul TEV este mai puțin eficace și se asociază relativ frecvent cu complicații hemoragice.

Pacienții oncologici imobilizați la pat sau cu mobilitate limitată, cu afecțiuni acute, trebuie să primească profilaxie conform recomandărilor pentru pacienții cu afecțiuni medicale.

La pacienții chirurgicali, cu cancer, tromboprofilaxia se face corespunzător nivelului actual de risc (mare).

#### 4.3. Recomandări

ACCP 8 (2008) și Societatea Americană de Oncologie (2007) au elaborat recomandări specifice pentru tromboprofilaxia și tratamentul TEV în cazul pacienților neoplazici. Recomandările cele mai importante privind indicațiile, metodele și durata profilaxiei pot fi altfel sintetizate:

1. Pacienții spitalizați cu cancer trebuie considerați candidați pentru profilaxia TEV cu anticoagulante (HGMM, HNF sau fondaparină), în absența sângerei sau a altor contraindicații pentru anticoagulare.

2. Pacienții oncologici supuși intervențiilor chirurgicale au recomandare de profilaxie cu HGMM, HNF sau fondaparină, corespunzător gradului de risc, stabilit individual - grad 1A\*. Profilaxia se începe cu 8 ore preoperator. Profilaxia ar trebui continuată cel puțin 7-10 zile postoperator.

La pacienții cu risc foarte înalt (de ex. volum rezidual malign mare, istoric de tromboembolism în antecedente), tromboprofilaxia cu HGMM se poate prelungi până la 40 de zile după operație.

3. Pacienții care vor fi supuși unei laparatomii, laparoscopii sau toracotomii cu o durată mai mare de 30 minute trebuie să primească tromboprofilaxie farmacologică cu HNF sc sau HGMM, cu excepția contraindicațiilor pentru risc mare de sângerare sau sângerări active.

4. Pacienții oncologici spitalizați cu o boală acută: tromboprofilaxia cu HGMM sau HNF trebuie să se bazeze pe riscul de TEV determinat de comorbiditatea acută medicală - grad 1A\*.

5. Pacienții care primesc talidomidă sau lenalidomidă + chimioterapie sau dexametazonă au risc crescut de tromboză și necesită tromboprofilaxie (HGMM sau AVK - INR 1,5)

6. La pacienții cu cancer și cateter venos central nu se recomandă tromboprofilaxia cu HGMM sau minidoză de warfarină pentru prevenția trombozei cateterului - grad 1B\*.

7. Asocierea de metode farmacologice și mecanice de tromboprofilaxie, pot fi mai eficace, mai ales la pacienții oncologici cu risc trombotic crescut.

8. La pacienții cu cancer care sunt tratați cu chimioterapie sau terapie hormonală nu se recomandă tromboprofilaxia pentru prevenția primară a TEV - grad 1C\*.

5. La pacienții cu cancer nu se recomandă tromboprofilaxie primară de rutină cu scopul de a prelungi supraviețuirea - grad 1B\*.

## 5. Profilaxia TEV la pacienții chirurgicali

### 5.1. Riscul și factorii de risc specifici

Prevenirea TEV la pacientul chirurgical este mult mai ușor de efectuat și mult mai puțin costisitoare decât diagnosticul și tratamentul TEV. Pacienții chirurgicali reprezintă o categorie heterogenă de pacienți care au factori de risc tromboembolic multipli, reprezentați, pe de o parte de tipul și durata intervenției chirurgicale în sine, iar pe de altă parte de factorii adiționali de risc, frecvent asociați (boala canceroasă, TEV în antecedente, obezitatea, venele varicoase, utilizarea de estrogeni, vârsta, anestezia). Incidența TEV este diferită în funcție de combinarea acestor factori.

Abordul clasic de stratificare a riscului recomandă împărțirea pacienților chirurgicali în una din cele 3 grupe de risc (mic, mediu, mare). Prescrierea profilaxiei se va face în acord cu nivelul de risc. Această abordare permite ca metodele de profilaxie adecvate să fie aplicate în mod operativ unui anumit pacient prin simpla sa încadrare în grupa de risc corespunzătoare; acest punct de vedere este larg acceptat pentru pacienții cu risc mic, mediu și mare.

Pentru unii din pacienții cu risc tromboembolic mare, precum și pentru pacienții cu risc mare de sângerare, indiferent de grupa de risc, decizia de



folosire a profilaxiei TEV trebuie luată individual pe baza combinării datelor furnizate de recomandări cu evaluarea factorilor de risc și a efectelor secundare ale profilaxiei, specifici fiecărui pacient, ținând cont și de metodele de profilaxie disponibile local.

*Factorii de risc în chirurgie:*

1. Intervenția chirurgicală – reprezintă un factor de risc tromboembolic specific pentru fiecare tip de chirurgie;

2. Factorii adiționali de risc decid, împreună cu intervenția chirurgicală stratificarea riscului și încadrarea pacientului chirurgical într-una din categoriile de risc.

Pentru pacienții chirurgicali au fost stabilite trei nivele de risc: mic, moderat, mare, pe baza cărora se decide apoi tipul optim de tromboprofilaxie. Nivelele de risc iau în considerare vârsta pacienților, tipul de intervenție chirurgicală și factorii de risc adiționali prezenți. Strategia de tromboprofilaxie ia în considerare, în principal, grupa de risc în care se găsește un pacient.

*Tabelul 8. Stratificarea riscului de tromboembolism venos*

Nivel de risc	Riscul aproximativ de TVP în absența tromboprofilaxiei (%)	Opțiuni de tromboprofilaxie
<b>Risc mic</b> Chirurgie minoră la pacient mobilizat Pacienți nechirurgicali cu mobilitate păstrată	< 10	Fără tromboprofilaxie specifică Mobilizare precoce și "agresivă"
<b>Risc moderat</b> Chirurgie generală, chirurgie deschisă ginecologică sau urologică Pacienți nechirurgicali imobilizați la pat Risc moderat de TEV+risc mare de sângerare	10 - 40	HGMM (doze recomandate), HNF bid sau tid, fondaparină  Tromboprofilaxie mecanică
<b>Risc mare</b> Artroplastie șold sau genunchi, fractură de șold Traumatisme majore, leziunea măduvei spinării Risc mare de TEV+risc mare de sângerare	40 - 80	HGMM (doze recomandate), fondaparină, AVK (INR 2-3) Tromboprofilaxie mecanică

Anestezia neuraxială (anestezia subarahnoidiană și anestezia peridurală) este frecvent utilizată în chirurgie. Relația anesteziei neuraxiale cu riscul tromboembolic trebuie definită separat.

Terapia intensivă – grupează bolnavi critici cu factori specifici de risc tromboembolic și risc de sângerare mare, prezent frecvent.

## 5.2. Mijloace de profilaxie

### 5.2.1. Mijloace non-farmacologice

Mobilizarea precoce rămâne cea mai importantă măsură non-farmacologică în prevenirea TEV la pacientul chirurgical.

Mijloacele mecanice cresc întoarcerea venoasă și reduc staza la nivelul venelor membrelor inferioare: CE, reprezintă cea mai simplă metodă mecanică, dispozitivele de CPI și PVP sunt mijloace mecanice mai evoluat care pot fi utile la pacienții care necesită imobilizare prelungită.

Recomandări:

- Mijloacele mecanice, utilizate singure, au eficiență limitată.
- CE sunt indicați împreună cu mobilizarea precoce la pacienții cu risc mic.
- Dispozitivele de CPI și PVP sunt indicate la pacienții cu risc mare de sângerare - grad 1A\*.
- Eficiența mijloacelor mecanice este crescută de asocierea cu heparinele. - grad 2A\*.
- În situația folosirii mijloacelor mecanice se recomandă atenție sporită la utilizarea lor (alegerea dimensiunii adecvate, întreruperi scurte în 24 ore, evitarea limitării mobilității) - grad 1A\*.

### 5.2.2. Mijloace farmacologice

#### 5.2.2.1. Aspirina

Nu se recomandă utilizarea aspirinei în profilaxia tromboembolismului venos la nici o categorie de pacienți - grad 1A\*.

5.2.2.2. Heparinele, heparinele cu greutate moleculară mică și heparina nefracționată reprezintă principalele metode farmacologice utilizate în prezent în profilaxia TEV.

Recomandări generale de utilizare și dozaj în perioada perioperatorie:

HNF - se folosesc două regimuri de doze mici și fixe:

I - 5000 UI sc cu 1-2 ore înaintea operației, continuată cu 5000 UI sc la 12 ore; durata medie 7 - 10 zile;

II - 5000 UI sc cu 1-2 ore înaintea operației, apoi 5000 UI sc la 8 ore post-operator, în continuare 5000 UI la 8 ore pentru 7 -10 zile;

HGMM - pentru HGMM trebuie consultate recomandările de dozaj ale fiecărui producător (vezi și tabelul 9). Dozele trebuie reduse în prezența disfuncțiilor renale și la vârstnici (> 75 ani):

Tabelul 9 . Dozele profilactice recomandate pentru unele HGMM:

Doza administrată	Enoxaparină (100 UI = 1mg)	Dalteparină	Nadroparină
Chirurgie generală (risc moderat)	2000 UI sc 1-2 h preoperator apoi 2000 UI sc o dată pe zi postoperator	2500 UI sc, 1-2 h preoperator, apoi 2500 UI sc o dată/zi la 24 de ore postoperator	2850 UI sc 2-4 h preoperator, apoi 2850 UI sc o dată pe zi postoperator
Chirurgia generală (risc mare)	4000 UI sc 1-2 h preoperator apoi 4000 UI sc o dată la 24 de ore	5000 UI sc la 8-12 h preoperator, apoi o dată la 24 de ore postoperator	

#### 5.2.2.3. Pentazaharide:

Fondaparina doză unică zilnică 2,5 mg (indiferent de greutatea pacientului), la 6-8 ore postoperator. Administrată preoperator crește riscul de sângerare.

#### 5.2.2.4 .Antagonistii de vitamina K (AVK)

AVK au indicații limitate în perioada perioperatorie, în special pentru anumite categorii de pacienți chirurgicali care necesită o profilaxie de durată.

### 5.3. CHIRURGIA GENERALĂ

#### 5.3.1. Riscul și factorii de risc specifici

Tipul și durata intervenției chirurgicale reprezintă determinante incontestabile ale riscului de TVP. Intervențiile chirurgicale majore sunt considerate intervențiile abdominale sau toracice cu durată mai mare de 45 de minute desfășurate sub anestezie generală.

Factori adiționali de risc:

- factorii de risc "tradiționali": cancer, tromboembolism în antecedente, obezitate, varice, utilizarea de estrogeni, etc.
- vârsta reprezintă un factor independent de risc;
- tipul anesteziei: în absența profilaxiei riscul tromboembolic este mai mic după anestezia subarahnoidiana/peridurală decât după anestezia generală;
- îngrijirea perioperatorie generală: mobilizarea, echilibrul fluidic, practicile transfuzionale.

### 5.3.2. *Recomandări la pacientul cu chirurgie generală*

1. La pacienții chirurgicali cu risc scăzut, care sunt supuși unei intervenții minore, au < 40 ani și nu prezintă factori adiționali de risc nu se recomandă măsuri specifice de profilaxie (farmacologice sau mecanice). Se recomandă mobilizarea precoce și persistentă – grad 1A\*.

2. La pacienții chirurgicali cu risc mediu – pacienții cu vârsta între 40-60 de ani, cu factori de risc adiționali care nu sunt supuși unei intervenții chirurgicale majore, sau pacienții cu < 40 de ani, fără factori adiționali de risc supuși unei intervenții chirurgicale majore pentru o afecțiune benignă – se recomandă utilizarea HGMM o dată pe zi sau HNF (5000 UI x 2) sau fondaparină – grad 1A\*

3. La pacienții chirurgicali cu risc mare – pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale majore și care au > 60 ani sau pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore, care au > 40 de ani și factori de risc adiționali – se recomandă tromboprofilaxie cu HGMM sau HNF (5000 UI x 3 / 24 ore) sau fondaparină – grad 1A\*

4. La pacienții chirurgicali cu risc mare și factori adiționali de risc multipli se recomandă ca metodele farmacologice să fie asociate cu metode mecanice de profilaxie – grad 1C\*

5. La pacienții chirurgicali cu risc foarte mare de sângerare se recomandă, utilizarea metodelor mecanice de profilaxie cel puțin până la reducerea riscului de sângerare – grad 1A\*

6. La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore se recomandă continuarea tromboprofilaxiei până la externare – grad 1A\*. La pacienții cu risc mare – chirurgie majoră pentru cancer, istoric de TEV, se sugerează continuarea tromboprofilaxiei după externare cu HGMM până la 28 zile – grad 2A\*.

## 5.4. *Chirurgia vasculară*

### 5.4.1. *Riscul și factorii de risc specifici*

Majoritatea pacienților supuși unei intervenții de chirurgie vasculară primesc unul sau mai multi agenți antitrombotici pentru prevenirea ocluziei vasculare (aspirină, clopidogrel) și heparina sau dextran intraoperator înainte de clampării vasculare. Administrarea postoperatorie de heparină, AVK sau heparine cu greutate moleculară mică sunt frecvent folosite.

Factori potențiali de risc tromboembolic specifici chirurgiei vasculare sunt: vârsta înaintată, prezența ischemiei, durata intervenției chirurgicale, trauma locală intraoperatorie, inclusiv trauma venoasă, ateroscleroza.

### 5.4.2. *Recomandări*

1. La pacienții supuși unei intervenții chirurgicale vasculare, care nu au factori de risc adiționali nu se recomandă utilizarea de rutină a profilaxiei

tromboembolice - grad 2B\*.

2. La pacienții cu intervenții majore de chirurgie vasculară și factori adiționali de risc tromboembolic se recomandă profilaxia cu HGMM, HNF doze mici sau fondaparină - grad 1C\*.

## 5.5. Chirurgia ginecologică

### 5.5.1. Riscul și factorii de risc specifici

Chirurgia ginecologică majoră are un risc tromboembolic comparabil cu chirurgia generală majoră.

Factori de risc specifici: malignitatea, vârstă înaintată, TEV în antecedente, radioterapia pelvină în antecedente, chimioterapia, abordul abdominal.

### 5.5.2. Recomandări

1. În chirurgia ginecologică cu durata < 30 de minute pentru afecțiuni benigne nu se recomandă măsuri specifice de profilaxie. Se recomandă mobilizarea precoce și susținută - grad 1A\*.

2. Pentru intervenții chirurgicale ginecologice laparoscopice, la paciențe cu factori adiționali de risc se recomandă tromboprofilaxia cu HGMM, HNF sau mijloace mecanice - grad 1C\*.

3. În chirurgia ginecologică majoră se recomandă tromboprofilaxia de rutină - grad 1A\*.

4. Pentru paciențele cu intervenție chirurgicală ginecologică majoră pentru afecțiune benignă, care nu au factori de risc adiționali se recomandă HGMM (priză unică) sau HNF 5000 UI x 2/zi sc - grad 1A\*. Alternativă: CPI începută imediat înaintea intervenției chirurgicale și continuată până când pacienta se mobilizează - grad 1B\*.

5. Pentru paciențele care sunt supuse unei intervenții chirurgicale ginecologice extensive pentru o afecțiune neoplazică și paciențele cu factori de risc adiționali se recomandă tromboprofilaxie de rutină cu HGMM sau HNF 5000 UI x 3 / zi sc - grad 1A\*. Alternativă: CPI până la externarea din spital - grad 1A\* - sau combinarea heparinei sau fondaparinei cu mijloacele mecanice - grad 1C\*.

6. Pentru paciențele cu intervenții chirurgicale ginecologice majore se recomandă continuarea profilaxiei până la externare - grad 1A\*. Pentru paciențele cu risc foarte mare tromboembolic: chirurgie oncologică și vârstă > 60 ani sau TEV în antecedente se sugerează continuarea profilaxiei până la 28 zile după externare - grad 2C\*.

## 5.6. Chirurgia urologică

### 5.6.1. Riscul și factorii de risc specifici

Tromboembolismul este considerat cea mai importantă complicație non-chirurgicală ce apare după chirurgia urologică majoră.

Factori de risc specifici: vârstă înaintată, malignitatea, poziția de litotomie pe masa de operație, chirurgia pelvină cu sau fără evidare ganglionară, chirurgia deschisă, durata intervenției.

### 5.6.2. Recomandări

1. La pacienții supuși unei intervenții transuretrale sau alte proceduri cu risc scăzut nu se recomandă măsuri specifice de profilaxie. Se recomandă mobilizarea precoce – grad 1A\*.

2. Pentru intervențiile chirurgicale urologice majore deschise se recomandă utilizarea de rutină a mijloacelor de tromboprofilaxie – grad 1A\*, cu HNF de 2 sau 3 ori pe zi – grad 1B\*. Alternative: HGMM – grad 1C\* sau fondaparină – grad 1C sau combinarea metodelor farmacologice cu metodele mecanice – grad 1C\*.

3. Pentru chirurgia urologică cu risc foarte mare de sângerare sau pacienți cu sângerare activă se recomandă mijloacele mecanice de tromboprofilaxie cel puțin până la reducerea riscului de sângerare – grad 1A\*.

## 5.7. Chirurgia laparoscopică

### 5.7.1. Riscul și factorii de risc specifici

În ultimele două decenii procedurile diagnostice și/sau terapeutice laparoscopice s-au diversificat și sunt folosite pe scara extinsă. Trauma chirurgicală este în general mai mică în intervențiile laparoscopice decât în chirurgia abdominală deschisă. Deși durata intervențiilor chirurgicale laparoscopice este mai mare, iar pneumoperitoneul și poziția anti-Trendelenburg reduc întoarcerea venoasă realizând stază la nivelul membrelor inferioare, totuși studiile controlate atestă un risc tromboembolic mic. De ex. în colecistectomia laparoscopică, pe un număr de peste 100000 de intervenții rata medie a TVP clinice a fost de 0,03%, a EP de 0,06% și a EP fatale de 0,02%.

Unele societăți sau asociații de chirurgie gastrointestinală endoscopică recomandă tromboprofilaxie în procedurile laparoscopice similară celei aplicate în procedurile echivalente cu chirurgie deschisă.

### 5.7.2. Recomandări

În ACCP VIII, recomandările sunt nuanțate, în raport cu nivelul de risc:

1. La pacienții la care se efectuează proceduri laparoscopice și nu au factori de risc tromboembolic adiționali nu se recomandă – de rutină – folosi-

rea tromboprofilaxiei, în afara mobilizării precoce - grad 1B\*.

2. Pentru pacienții cu factori de risc adiționali se recomandă tromboprofilaxia farmacologică (HGMM, HNF, fondaparină) sau mecanică (CE sau CPI) - grad 1C\*.

## 5.8. Chirurgia bariatrică

### 5.8.1. Riscul și factorii de risc specifici

În ultimii 15 ani, chirurgia bariatrică pentru obezitatea morbidă, ocupă un loc din ce în ce mai mare în chirurgia abdominală. Procedurile chirurgicale sau laparoscopice la nivel gastric se efectuează în condiții potențiale de risc trombotic prin obezitate sau alți factori de risc cumulați. Datele raportate privind incidența TEV în chirurgia bariatrică în timpul spitalizării și în urmărirea la 3 luni, arată cifre relativ inferioare comparativ cu alte intervenții chirurgicale. Cu toate acestea, Societatea Americană de Chirurgie Bariatrică consideră chirurgia bariatrică a fi cu risc înalt, necesitând tromboprofilaxie.

### 5.8.2. Recomandări. În ACCP VIII, se fac următoarele recomandări:

1. Pentru pacienții spitalizați cu chirurgie bariatrică, se recomandă tromboprofilaxie de rutină cu HGMM, HNF (de 3 ori/zi), fondaparină sau combinarea unei metode farmacologice cu CPI - grad 1C\*.

2. Pentru pacienții cu chirurgie bariatrică se sugerează folosirea de doze mai mari de HGMM sau HNF decât dozele pentru pacienții non-obezi - grad 2C\*.

Observație: la persoanele obeze, tromboprofilaxia pentru diverse condiții medicale sau chirurgicale, se efectuează cu doze de heparină adaptate la greutatea corporală.

## 5.9. Chirurgia toracică

### 5.9.1. Riscul și factorii de risc specifici

Chirurgia toracică se efectuează în prezent în majoritatea cazurilor pentru neoplasme toracice, la persoane vârstnice cu perioade postoperatorii mai lungi de imobilizare la pat și recuperare. Incidența TVP și a EP este raportată diferit în puținele studii riguroase, și variază între 7-14% pentru TVP și 1,3-5% pentru EP. Astfel chirurgia toracică apare ca având risc de TEV similar celui întâlnit după chirurgia generală majoră.

### 5.9.2. Recomandări

1. La pacienții la care se efectuează o chirurgie toracică majoră, se recomandă tromboprofilaxie de rutină cu HGMM, HNF sau fondaparină - grad 1C\*.

2. Pentru pacienții cu chirurgie toracică și risc înalt de sângerare se recomandă folosirea optimă a tromboprofilaxiei mecanice – grad 1C\*.

## 5.10. Chirurgia de bypass coronarian

### 5.10.1. Riscul și factorii de risc specifici

Necesarul de tromboprofilaxie în chirurgia cardiacă este controversat. Chirurgia valvulară, în general, necesită anticoagulare terapeutică postoperatorie, iar chirurgia coronară – de departe cea mai frecventă – se efectuează sub anticoagulare sistemică cu heparină. Totuși pacienții coronarieni operați sunt cel mai adesea vârstnici, au multipli factori de risc asociați pentru TEV sau au evoluție postoperatorie cu spitalizare mai prelungită sau mobilitate limitată.

Datele raportate privind incidența TEV sunt disparate și limitate. Mai multe studii cumulate semnalează o incidență scăzută a TEV simptomatic: 0,5 – 3,9% pentru TEV, 0,3 – 0,5% pentru TVP, 0,2 – 3,9% pentru EP fatală. Diversitatea cifrelor este explicată de perioadele în care s-au efectuat cercetările (înainte sau după anul 2000), criteriile de selecție a pacienților pentru bypass, metodele de tromboprofilaxie folosite, durata urmăririi etc.

### 5.10.2. Recomandările ACCP 8 pentru chirurgia de bypass coronarian sunt:

1. Pentru pacienții la care se efectuează CABG, se recomandă folosirea tromboprofilaxiei cu HGMM, HNF sau profilaxie mecanică bilaterală (CE sau CPI) – grad 1C\*.

2. Pentru pacienții cu CABG, se sugerează folosirea HGMM în loc de HNF (pentru a evita HIT) – grad 2B\*.

3. Pentru pacienții cu CABG și risc mare de sângerare se recomandă folosirea optimă a tromboprofilaxiei mecanice – grad 1C\*.

## 6. Chirurgia ortopedică

În chirurgia ortopedică majoră, care include artroplastii de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia coloanei vertebrale, chirurgia tumorală etc, profilaxia complicațiilor tromboembolice postoperatorii este obligatorie, dat fiind riscul ridicat de apariție a acestora.

### 6.1. Artroplastii

#### 6.1.1. Recomandări

În artroplastia șoldului este indicată profilaxia cu:

1. HGMM în doza obișnuită pentru pacienții cu risc înalt – grad 1A\*.

2. Fondaparină în doză de 2,5 mg, început la 6-24 ore după intervenția chirurgicală – grad 1A\*.



3. AVK în doze ajustate în funcție de INR - grad 1A\*.

4. Este contraindicată utilizarea, ca unică metodă profilactică, a aspirinei, dextranului, HNF, CE, CPI sau PVP nefiind eficiente- grad 1A\*.

5. Pentru pacienții cu un risc important de sîngerare se recomandă utilizarea optimală a profilaxiei mecanice (CPI sau PVP) – grad 1A\*. Când riscul de sîngerare diminuează se recomandă utilizarea tromboprofilaxiei farmacologice singure sau asociată cu cea mecanică – grad 1C\*

*În artroplastia genunchiului este indicată profilaxia cu:*

1. HGMM în doza obișnuită pentru pacienții cu risc înalt – grad 1A\*.

2. Fondaparina în doză de 2,5 mg, început la 6-24 ore după intervenția chirurgicală – grad 1A\*.

3. AVK în doze ajustate în funcție de INR - grad 1A\*.

4. O opțiune profilactică alternativă este utilizarea CPI - grad 1B\*.

5. Este contraindicată utilizarea, ca unică metodă profilactică a aspirinei, HNF - grad 1A\* sau a PVP – grad 1B\*.

6. Pentru pacienții cu un risc important de sîngerare se recomandă utilizarea optimală a mijloacelor mecanice de profilaxie: CPI – grad 1A\* sau PVP – grad 1B\*. Când riscul de sîngerare diminuează se recomandă utilizarea tromboprofilaxiei farmacologice singure sau asociată cu cea mecanică – grad 1C\*.

#### *Comentarii*

Pentru tromboprofilaxie este preferabilă utilizarea HGMM imediat postoperator, dat fiind riscul mai mic de sîngerare și controlul mai ușor al eficacității antitrombotice. Fondaparina se va utiliza numai la 6-24 ore postoperator; dat fiind riscul crescut de sîngerare în cazul utilizării preoperatorii. Utilizarea AVK se poate face la sfârșitul spitalizării, conversia de la HGMM la AVK sub controlul repetat al INR-ului, se poate recomanda doar în cazurile în care pacientul nu-și poate procura HGMM pentru perioada ambulatorie sau când perioada de profilaxie prelungită este nedefinită (datorită persistenței riscului tromboembolic), cu condiția existenței posibilității controlului periodic (la 10 – 14 zile) al INR.

## **6.2. Chirurgia fracturilor de șold**

### *6.2.1. Recomandări*

1. Fondaparina în doză de 2,5 mg, început la 6-24 ore după intervenția chirurgicală – grad 1A\*.

2. HGMM în dozele uzuale pentru pacienți cu risc înalt – grad 1B\*.

3. AVK în doze ajustate în funcție de INR – grad 1B\*.

4. HNF în doze uzuale pentru pacienții cu risc înalt - grad 1B\*.

5. Este contraindicată utilizarea profilactică unică a aspirinei - grad 1A\*

6. Dacă este necesară temporizarea intervenției chirurgicale se impune începerea profilaxiei, imediat la internarea în spital, cu HGMM sau HNF- grad 1C\*.

7. Pentru pacienții cu un risc important de sîngerare se recomandă utilizarea optimală a mijloacelor mecanice de profilaxie - grad 1A\*. Când riscul de sîngerare diminuează se recomandă utilizarea tromboprofilaxiei farmacologice singure sau asociată cu cea mecanică - grad 1C\*.

#### *Comentarii*

- În tromboprofilaxia fracturilor de șold este recomandabilă utilizarea HGMM, HNF este din ce în ce mai puțin utilizată din cauza nesiguranței sau inconsistenței rezultatelor. Profilaxia cu AVK are limite majore.
- În chirurgia fracturilor de șold, pertrohanteriene sau de col femural, recomandarea de grad 1 A\* pentru tromboprofilaxie se adresează fondaparinei. Utilizarea HGMM, s-a dovedit eficace, în lumina experienței internaționale, inclusiv a Clinicii de Ortopedie a Spitalului Foișor București.

### **6.3. Chirurgia spinală**

#### *6.3.1. Recomandări*

1. În cazurile utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazii, deficite neurologice, TEV în antecedente) este indicată utilizarea HGMM; alternativ se pot utiliza CPI - grad 1B\* sau CE - grad 2B\*.

2. La pacienții cu multipli factori de risc se recomandă asocierea metodelor de profilaxie farmacologică (HGMM sau HNF) cu utilizarea optimală a metodelor mecanice (CE sau/și CPI) - grad 2C\*.

3. La pacienții fără factori de risc suplimentari nu este indicată nici o metodă profilactică, cu excepția mobilizării precoce - grad 2C\*.

### **6.4. Leziunile traumatice izolate ale membrelor inferioare**

#### *6.4.1. Recomandări*

Tromboprofilaxia de rutină nu este indicată - grad 2A\*.

#### *Comentarii*

Utilizarea profilaxiei farmacologice este indicată numai dacă există factori de risc suplimentari (evaluare individuală).

### **6.5. Chirurgia artroscopică**

#### *6.5.1. Recomandări*

În chirurgia artroscopică a genunchiului:

1. La pacienții cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate, este indicată tromboprofilaxia cu HGMM - grad 1B\*.

2. La pacienții fără factori de risc suplimentari nu este indicată nici o metodă profilactică, cu excepția mobilizării precoce - grad 2B\*.

#### *Comentarii*

Utilizarea profilaxiei farmacologice este indicată în funcție de evaluarea individuală - la pacienții cu factori de risc suplimentari, la cei la care manșeta pneumatică hemostatică a fost menținută un timp mai îndelungat (peste 45 minute) sau la cei la care artroscopia a fost mai laborioasă sau complicată (durata peste o oră).

### **6.6. Momentul inițierii profilaxiei farmacologice**

Se bazează pe raportul eficacitate/risc hemoragic al fiecărui agent farmaceutic în parte

1. Pentru pacienții care primesc tromboprofilaxie cu HGMM se recomandă începerea administrării fie preoperator, fie postoperator. Diferențele între inițierea preoperatorie și cea postoperatorie nu sunt semnificative, ambele opțiuni fiind posibile - grad 1A\*.

2. Pentru pacienții care primesc tromboprofilaxie cu fondaparină, se recomandă începerea administrării la 6-24 ore după intervenție - grad 1A\*.

#### *Comentarii*

- În chirurgia spinală, în special cea endocanalară, apariția unei hemoragii fiind de o gravitate foarte mare, se recomandă începerea tromboprofilaxiei farmacologice postoperator.
- Artroplastiile de șold și de genunchi, ca și chirurgia fracturilor de șold, se execută frecvent sub anestezie spinală (rahiianestezie/anestezie peridurală) ceea ce reduce incidența complicațiilor tromboembolice. Există însă riscul, dacă anestezia spinală se execută sub influența efectului anticoagulantelor, să apară un hematoma intrarahidian, ce poate determina paralizii ireversibile. Același risc, apariția hematomului peridural și a paralizii ireversibile, există și în cazul montării unui cateter peridural. Anestezia spinală și aplicarea cateterului peridural vor fi efectuate la 10 - 12 ore după ultima administrare de HGMM, iar următoarea doză de HGMM nu va fi administrată mai curând de 2 ore. Aceleași reguli trebuie respectate la îndepărtarea cateterului peridural (vezi și capitoul tromboprofilaxia pacientului chirurgical).

### **6.7. Durata profilaxiei**

1. Pentru pacienții care au suferit o artroplastie totală de șold, se recomandă extinderea profilaxiei până la 35 de zile după intervenție - grad 1A\*. Opțiunile pentru prelungirea profilaxiei includ HGMM - grad 1A\*, AVK - grad 1B\* sau fondaparină - grad 1C\*.

2. Pentru pacienții care au suferit o artroplastie totală de genunchi, se recomandă extinderea profilaxiei până la 35 de zile după intervenție – grad 2B\*. Opțiunile pentru prelungirea profilaxiei includ HGMM – grad 1A\*, AVK – grad 1B\* sau fondaparină – grad 1C\*.

3. Pentru pacienții care au suferit o intervenție pentru fractură de șold, se recomandă extinderea profilaxiei până la 35 de zile după intervenție – grad 1A\*. Opțiunile pentru prelungirea profilaxiei includ fondaparină – grad 1A\*, HGMM – grad 1C\* sau AVK – grad 1C\*.

#### *Comentarii*

În special în chirurgia ortopedică sunt subliniate avantajele HGMM (ușurință în administrare, risc hemoragic mic, rezultate constante) și mai recent a fondaparinei. Conversia tromboprofilaxiei de la heparine la AVK se efectuează în cazuri speciale (durata nedefinită a tromboprofilaxiei, imposibilitate de procurare a HGMM).

Dintre cele 5 HGMM existente pe piața românească (Clexane, Clivarin, Fraximine, Fraxiparine, Innohep) numai Clexane, Fraxiparine și Fraximine sunt înregistrate pentru profilaxie de lungă durată (35 zile).

## **7. Neurochirurgia**

### **7.1. Riscul și factorii de risc specifici**

Pacienții supuși unor intervenții neurochirurgicale majore sunt considerați cu risc moderat de tromboembolism. Pacienții neurochirurgicali au în același timp însă factori de risc tromboembolic și factori de risc de sângerare intracraniană postoperatorie. Chirurgia intracraniană sau spinală, tumorile maligne, intervențiile prelungite, paraliziiile membrelor inferioare și vârsta, cresc rata TEV la acești pacienți. Hemoragia intracraniană în primele zile după intervenție se produce la aproximativ 1,1% din pacienții fără tromboprofilaxie.

Tromboprofilaxia mecanică este larg recomandată ca metodă comună după intervențiile de neurochirurgie majoră. Alte opțiuni acceptabile sunt HNF perioperator sau HGMM postoperator sau combinarea tromboprofilaxiei mecanice cu cea farmacologică. În unele centre specializate tromboprofilaxia mecanică se începe în timpul intervenției chirurgicale; dacă în primele zile postoperator examenul CT nu indică sângerare, se adaugă tromboprofilaxie farmacologică.

### **7.2. Recomandări**

1. Pentru pacienții cu neurochirurgie majoră, se recomandă ca tromboprofilaxia să fie folosită de rutină – grad 1A\*.

2. Se recomandă CPI (cu sau fără CE) pentru neurochirurgia intracraniană – grad 1A\*.

3. Alternative acceptabile la CPI sunt postoperator HGMM - grad 2A\* sau HNF - grad 2B\*.

4. La bolnavii cu risc tromboembolic mare, se recomandă combinarea mijloacelor mecanice cu cele farmacologice - grad 2B\*.

## **8. Profilaxia TEV la pacienții politraumatiizați**

### **8.1. Riscul și factorii de risc specifici**

Pacienții cu politraumă au cel mai mare risc de tromboembolism venos între pacienții spitalizați. Tromboza venoasă profundă apare la peste 50% din pacienți, iar embolia pulmonară reprezintă a treia cauză de deces la pacienții care supraviețuiesc primelor 24 de ore.

Factorii independenți de risc specifici pacienților cu politrauma sunt: traumatismul medular, fracturile de membru inferior sau bazin, necesitatea unei intervenții chirurgicale, vârsta, cateterul venos femural sau sutura de vena majoră, imobilizarea prelungită, durata mare de spitalizare.

### **8.2. Recomandări**

1. Se recomandă profilaxia TEV la toți pacienții traumatizați care au un factor de risc - grad 1A\*.

2. În absența contraindicațiilor majore se recomandă începerea profilaxiei cu HGMM cât mai precoce posibil - grad 1A\*.

3. Se recomandă ca mijloacele mecanice singure să fie utilizate numai în situația în care profilaxia cu HGMM este amânată sau contraindicată datorită sângerării active sau riscului hemoragic mare - grad 1B\*.

4. Se recomandă screeningul cu ecografie Doppler la pacienții cu risc crescut de TEV (traumatism medular, fractură de membru inferior sau bazin, traumatism cranian major, cateter venos femural) care nu au avut profilaxie sau aceasta a fost suboptimală - grad 1C\*.

5. Nu se recomandă utilizarea filtrelor de vena cavă ca profilaxie primară la pacienții cu traumă - grad 1C\*.

6. Se recomandă continuarea profilaxiei pe toată durata spitalizării, inclusiv perioada de recuperare - grad 1C\*. La pacienții cu afectarea majoră a mobilității se sugerează prelungirea profilaxiei cu HGMM sau AVK (INR = 2,0 -3,0) și după externare - grad 2C\*.

### **8.3. Traumatisme medulare acute (TMA)**

#### **8.3.1. Riscul și factorii de risc specifici**

La pacienții cu politraumă prezența TMA reprezintă factorul de risc cel mai mare pentru TVP. Fără profilaxie pacienții cu TMA au cel mai mare risc de TVP între pacienții spitalizați, EP reprezintă a treia cauza de deces la

pacienții cu TMA.

Factori de risc particulari la pacienții cu TMA:

- Concomitența cu fracturi ale membrilor inferioare
- Întârzierea tromboprofilaxiei

Tromboembolismul venos după TMA este caracterizat prin: prelungirea timpului de recuperare, datorita ritmului scăzut de recanalizare venoasă și frecvența complicațiilor hemoragice asociate profilaxiei cu anticoagulante.

### 8.3.2. Recomandări

1. Se recomandă profilaxia tromboembolismului venos la toți pacienții cu traumatism medular acut - grad 1A\*.

2. Se recomandă profilaxia cu HGMM imediat după ce hemostaza primară este evidentă - grad 1B\*.

3. Se recomandă utilizarea mijloacelor mecanice (CPI) doar în perioada precoce posttraumă spinală când profilaxia cu anticoagulante este contraindicată - grad 1A\*.

4. În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM sau conversia pe AVK (INR = 2,0 -3,0) - grad 1C\*.

## 9. Profilaxia TEV la pacienții cu arsuri

### 9.1. Riscul și factorii de risc specifici

Pacienții cu arsuri au un risc crescut tromboembolic prin prezența unei stări hipercoagulante sistemice, repaus la pat prelungit, proceduri chirurgicale repetate, asocierea cu sepsis recurent.

Factorii de risc specifici: vârsta înaintată, obezitatea, concomitența cu traumatisme ale membrilor inferioare, utilizarea cateterelor venoase centrale (cateter venos femural), prezența infecției, imobilizarea prelungită.

### 9.2. Recomandări

1. În absența contraindicațiilor se recomandă începerea profilaxiei cu heparine cât mai precoce posibil - grad 1C\*.

2. Se recomandă profilaxia TEV la pacienții cu arsuri care au factori de risc asociați (vârstă înaintată, obezitate morbidă, arsuri extinse, arsuri ale membrilor inferioare, cateter venos femural, imobilizare prelungită) - grad 1A\*.

## 10. Anestezia / analgezia neuraxială și profilaxia TEV

### 10.1. Recomandări:

1. Pentru evitarea riscului de apariție a hematomului peridural, se recomandă atenție la utilizarea profilaxiei TEV concomitent cu anestezia/anal-

gezia spinală - grad 1A\*.

2. Anestezia/analgezia neuraxială este contraindicată la pacienții cu tulburări cunoscute de hemostază.

3. Anestezia/analgezia neuraxială este, în general contraindicată la pacienți cu hemostază preoperatorie afectată de unele medicamente antitrombotice:

a. Clopidogrelul și ticlopidina trebuie întrerupte cu 5 -14 zile înaintea procedurii

b. Aspirina nu crește riscul de hematom perispinal

4. La pacienții sub tratament cu anticoagulante, puncția spinală sau inserția cateterului peridural vor fi efectuate când efectul anticoagulant este minim:

i. 8-12 ore după HGMM utilizată de 2 ori pe zi subcutanat

ii. cel puțin 18 ore după HGMM utilizată subcutanat o dată pe zi.

5. Profilaxia cu anticoagulante este amânată dacă aspiratul la puncția spinală este hemoragic.

6. Suprimarea unui cateter peridural se va efectua când efectul anticoagulant este minim (în mod obișnuit imediat înaintea următoarei doze).

7. Profilaxia cu heparine va fi amânată cu cel puțin 2 ore după puncția spinală sau suprimarea cateterului peridural.

8. Dacă profilaxia este efectuată cu AVK analgezia peridurală continuă va fi efectuată la 24 – 48 de ore după ultima administrare. Dacă profilaxia cu AVK este folosită concomitent cu analgezia peridurală, INR trebuie să fie < 1,5 în momentul suprimării cateterului.

9. Analgezia peridurală nu va fi folosită concomitent cu administrarea de fondaparină.

## 11. Terapia intensivă ( TI ) și profilaxia TEV

### 11.1. Riscul și factorii de risc specifici

Pacienții de terapie intensiva reprezintă o categorie heterogenă la care se întâlnesc numeroși factori de risc anteriori internării în TI, precum și numeroși factori de risc dobândiți pe parcursul îngrijirii în TI.

Factori de risc anteriori internării în TI: intervenții chirurgicale recente, traumă, sepsis, malignitate, imobilizare, stroke, vârstă înaintată, insuficiență cardiacă sau respiratorie, TEV în antecedente, sarcină.

Factori de risc dobândiți în timpul internării în TI: imobilizarea , utilizarea sedării sau paraliziei farmacologice, catetere venoase centrale, intervenții chirurgicale, sepsis, ventilație mecanică, utilizarea de vasopresoare, insuficiență cardiacă, utilizarea mijloacelor de epurare extrarenală, depleția de factori anticoagulanți endogeni.

Selectia metodelor de profilaxie în aceste condiții trebuie făcută prin evaluarea repetată a riscului de TEV și a riscului de sângerare pentru fiecare pacient în parte.

### 11.2. Recomandări

1. Se recomandă ca toți pacienții să fie evaluați pentru riscul TEV la interarea în TI - grad 1A\*.

2. Pentru pacienții cu risc mare de sângerare se recomandă utilizarea mijloacelor mecanice (CE / CPI) - grad 1A\*.

3. La pacienții cu risc moderat (pacienți medicali sau pacienți în postoperator) se recomandă utilizarea dozelor mici de heparine - grad 1A\*.

4. La pacienții cu risc mai mare (politraumă, intervenții chirurgicale ortopedice majore) se recomandă utilizarea HGMM - grad 1A\*.

66

## 12. Tromboprofilaxia în sarcină, travaliu și postpartum

### 12.1. Riscul și factorii de risc

Sarcina este un factor de risc important pentru TEV; ea crește riscul tromboembolic de 10 ori, comparativ cu femeile neînsărcinate. Puerperium reprezintă perioada de risc maxim, explicabil prin traumatismele vasculare din timpul travaliului, în special după nașterea vaginală instrumentată sau operația cezariană.

Factorii de risc pentru TEV, în afară celor convenționali, și care cresc cel mai mult riscul în sarcină și puerperium sunt:

- existența unui episod de TEV în antecedentele personale
- trombofiliile manifeste sau recent identificate
- prezența protezelor valvulare cardiace

Se pot adăuga, în plus: vârsta peste 35 ani, obezitatea, operația cezariană și procedurile chirurgicale efectuate în timpul sarcinii și puerperium.

Femeile cu TEV în antecedente sau cu istoric familial de TEV – când acesta se produce la o vârstă tânără, trebuie să fie evaluate pentru trombofilie înaintea sarcinii. Consilierea preconcepțională este recomandată în aceste situații. Ideal, ar trebui ca toate femeile să fie supuse unui screening pentru factorii de risc de TEV, precoce în sarcină sau chiar preconcepțional.

Riscul de TEV în sarcină la femeile trombofilice variază cu tipul de trombofilie congenitală sau câștigată. Riscul de TEV este major în sindromul antifosfolipidic (prezența anticoagulantului lupic sau anticorpilor anticardioli-pinici) din LES și în unele trombofilii congenitale (tabelul 13).

Recurența TVP în timpul sarcinii este relativ frecventă (2-3%) și este mai mare (6%) în condițiile unei anomalii trombofilice sau a unei TVP idiopatice.



În obstetrică se folosesc 3 grupe de risc, importante pentru tactica tromboprofilaxiei (Tabelul 11).

Tabelul 11. Grupele de risc în obstetrică

Risc mic	Vârsta sub 35 de ani, fără nici un factor de risc
Risc moderat	Vârsta peste 35 de ani Obezitate Operație cezariană
Risc mare	Istoric personal TVP/EP Trombofilii

Studiile retrospective și datele actuale, subliniază unanim, că HGMM constituie tratamentul de elecție în sarcină, în comparație cu HNF; eficacitatea și siguranța tratamentului sunt mai mari. În acest sens a fost elaborat un ghid pentru dozele profilactice antenatale și terapeutice de HGMM (Tabelul 12)

Tabelul 12. Ghid pentru doze profilactice de HGMM

Doza administrată	Enoxaparină (100 UI/1 mg)	Dalteparină	Tinzaparină
Profilactică			
GC normală	40 mg/zi	5000 UI/zi	4500 UI/zi
GC < 50 Kg	20 mg/zi	2500 UI/zi	3500 UI/zi
GC > 90 Kg	40 mg la 12 ore	5000 UI la 12 ore	4500 UI la 12 ore

GC – greutate corporală

## 12.2. Recomandări de tromboprofilaxie în sarcină

### 12.2.1. Tromboprofilaxia după operația cezariană

1. Evaluarea riscului de tromboembolism este recomandată la toate sarcinile care urmează să sufere operație cezariană. În absența unui risc adițional, nu se recomandă tromboprofilaxie specifică, alta decât mobilizarea precoce – grad 1B\*.

2. La prezența a cel puțin un factor de risc adițional, la sarcină sau intervenție cezariană, se sugerează tromboprofilaxia farmacologică (HGMM sau HNF) sau profilaxia mecanică (CE sau CPI) – grad 2C\*.

3. La femeia cu multipli factori de risc adiționali pentru tromboembolism și la care se apreciază un risc foarte înalt de TEV, se sugerează ca profilaxia farmacologică să fie combinată cu profilaxia mecanică – grad 2C\*.

4. Pentru pacientele cu risc foarte mare și la care factorii de risc persistă după naștere, se sugerează extinderea profilaxiei (până la 4–6 săptămâni) și după spitalizare – grad 2C\*.

### 12.2.2. Istoric personal de boală tromboembolică, fără trombofilie cunoscută

1. Episod anterior de TEV, în asociere cu factor de risc temporar, care nu mai persistă: se recomandă supraveghere clinică antepartum și profilaxie anticoagulantă postpartum (4-6 săptămâni) – grad 1C\*.

2. Episod anterior de TEV idiopatic și care nu a primit anticoagulare pe termen lung, se recomandă una din următoarele: tromboprofilaxie cu HGMM/HNF sau supraveghere clinică plus anticoagulare postpartum (4-6 săptămâni) – grad 1C\*.

3. Mai multe episoade de TEV ( $\geq 2$ ), fără terapie anticoagulantă pe termen lung: tromboprofilaxie antepartum cu HGMM, urmată de terapie anticoagulantă postpartum (4-6 săptămâni) – grad 2C\*.

4. Gravida care primește anticoagulare pe termen lung pentru TEV anterior, se recomandă HGMM sau HNF în timpul sarcinii, urmată postpartum de reintroducerea anticoagulării pe termen lung – grad 1C\*.

5. Pentru toate gravidele cu istoric de TVP, se sugerează folosirea de CE antepartum și postpartum – grad 2C\*.

### 12.2.3. Istoric personal de TEV la paciente cu trombofilie

1. La gravida cu trombofilie (confirmare prin laborator), cu un singur episod anterior de TEV și care nu a primit anticoagulare pe termen lung, se recomandă una din următoarele: tromboprofilaxie antepartum cu HGMM/HNF sau supraveghere în timpul sarcinii, plus anticoagulare postpartum – grad 1C\*.

2. La gravida cu trombofilie cu risc mare (vezi tabelul 13) și care a avut un singur episod de TEV și nu a primit anticoagulare prelungită, se sugerează profilaxie antepartum (doze profilactice sau doze intermediare de HGMM sau HNF) plus profilaxie postpartum – grad 2C\*.

3. La gravida cu risc trombotic foarte mare (ex. TEV repetitiv) și cu tratament pe termen lung cu anticoagulante orale, se recomandă trecerea pe HGMM în doze terapeutice – grad 1C\*.

### 12.2.4. Trombofilie congenitală fără episod de TEV în istoric

1. Gravidă cu deficit de antitrombină, se sugerează tromboprofilaxie antepartum, extinsă postpartum – grad 2C\*.

2. Gravidă cu alte tipuri de trombofilie congenitală, se sugerează antepartum fie supraveghere clinică, fie tromboprofilaxie plus anticoagulare postpartum – grad 2C\*.

Într-un Consens Internațional privind Trombofilia și TEV (IUA), recomandările de tromboprofilaxie sunt diferențiate în raport cu gradul de risc al trombofiliei congenitale și istoricul de TEV (tabelul 13).

Tabelul 13. Tromboprofilaxia în sarcină, în prezența trombofiliei

Riscul de TEV	Fără istoric de TEV	Cu istoric de TEV
Foarte mare Deficit de AT	HGMM pe toată durata sarcinii (4000 – 5000 UI/zi)	HGMM pe toată durata sarcinii (4000 – 5000 UI X 2/zi)
Mare Deficit de proteină C Deficit de proteină S Factor V Leiden homozigot Mutația factorului II homozigot Deficit combinat al factorilor V și II	HGMM pe toată durata sarcinii (4000 – 5000 UI/zi)	HGMM pe toată durata sarcinii (4000 – 5000 UI/zi)
Moderat Factor V Leiden heterozigot Mutația factorului II heterozigot	Supraveghere clinică	HGMM pe toată durata sarcinii sau o parte a sa (4000 – 5000 UI/zi)

Necesitatea *tromboprofilaxiei postpartum* se stabilește în raport cu nașterea pe cale vaginală sau prin intervenție cezariană și cu evaluarea riscului global de TEV. De regulă, se adoptă următoarele reguli de conduită:

- nașterea pe cale vaginală: dacă sunt prezenți 2 sau mai mulți factori de risc adiționali, se recomandă tromboprofilaxie, cu sau fără CPI, cel puțin până la externarea din spital;
- naștere cu operație cezariană: în prezența a cel puțin un factor de risc adițional, se sugerează tromboprofilaxie farmacologică (HGMM sau HNF) sau profilaxie mecanică. HGMM se va administra la 3 ore după operație, respectiv la 4 ore după îndepărtarea cateterului peridural;
- paciente cu factori de risc majori pentru TEV (episod de TEV în istoric, trombofilie etc): HGMM la 3-4 ore postpartum. Tromboprofilaxie farmacologică 6 săptămâni postpartum;
- paciente cu alți factori de risc (decât cei menționați anterior), lăuze care nu se mobilizează: HGMM în doză profilactică la 3-4 ore postpartum și continuată pentru 2-5 zile.

Obs: Pentru evaluarea riscului de TEV în puerperium, se iau în considerare, pe lângă istoricul de TEV și trombofilie, alți factori: vârsta peste 35 ani, obezitatea, varice mari, voluminoase, preeclampsia și imobilizarea.

### 13. Tromboprofilaxia în cazul călătoriilor pe distanțe lungi

#### 13.1. Riscul și factorii de risc

Călătoriile pe distanțe lungi, în special cu avionul, par a fi un factor de risc pentru TEV, deși riscul este mic. Tipul și durata călătoriei peste 8-10 ore, imobilitatea în timpul zborului cu avionul și factorii de risc individual pentru tromboză, ar putea constitui elemente posibile în favoarea trombo-profilaxiei.

Datele raportate în diverse studii sunt în majoritate negative, atât pentru riscul imediat de tromboză, cât și în primele săptămâni după călătorie. În studii prospective la persoanele evaluate prin US Doppler, toate trombozele venoase identificate au fost asimptomatice și localizate la gambe. TEV simptomatic la 30 zile după călătoria cu avionul pe lungă distanță a fost de aprox 1 la 2 milioane pasageri. Se apreciază astfel în ACCP VIII (2008) că există insuficiente probe pentru a susține necesitatea măsurilor de trombo-profilaxie activă.

#### 13.2. Recomandări

1. Pentru călătorii cu avionul > 8 ore, se recomandă măsuri generale: evitarea ciorapilor cu efect constrictiv, hidratarea adecvată și efectuarea de contracții musculare frecvente, la gambe – grad 1C\*.

2. Dacă există factori de risc înalt pentru TEV, pe lângă măsurile generale se sugerează folosirea CE – grad 2C\* sau o singură doză profilactică de HGMM înainte de călătorie – grad 2C\*.

3. Nu se recomandă folosirea aspirinei pentru prevenția TEV – grad 1B\*.

## ANEXA 1

### Ierarhizarea factorilor de risc

Fiecare factor de risc = 1 punct
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vârsta 41-60 ani</li><li>• Intervenție chirurgicală minoră planificată</li><li>• Intervenție chirurgicală majoră în antecedente (&lt;1 lună)</li><li>• Varice venoase</li><li>• Boală inflamatorie intestinală</li><li>• Edeme ale membrelor inferioare (frecvent)</li><li>• Obezitate (IMC&gt;25 kg/m<sup>2</sup>)</li><li>• Infarct miocardic acut</li><li>• Insuficiență cardiacă congestivă (&lt; 1 lună)</li><li>• Sepsis (&lt;1 lună)</li><li>• Boală pulmonară severă, inclusiv pneumonie (&lt;1 lună)</li><li>• Disfuncție ventilatorie (BPOC)</li><li>• Pacient cu afecțiune medicală aflat în repaus, la pat</li></ul>
Fiecare factor de risc = 2 puncte
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vârsta 60-74 ani</li><li>• Intervenție chirurgicală artroscopică</li><li>• Afecțiune malignă (în prezent sau în antecedente)</li><li>• Intervenție chirurgicală majoră (&gt;45 minute)</li><li>• Intervenție laparoscopică (&gt;45 minute)</li><li>• Imobilizare la pat (&gt;72 ore)</li><li>• Aparat gipsat de imobilizare (&lt;1 lună)</li><li>• Cateter venos central</li></ul>
Fiecare factor de risc = 3 puncte
<ul style="list-style-type: none"><li>• Vârsta peste 75 ani</li><li>• TVP / EP în antecedente</li><li>• Tromboză în antecedentele heredocolaterale</li><li>• Factor V Leiden prezent</li><li>• Tip 20210 de protrombină prezent</li><li>• Hiperhomocisteinemie</li><li>• Anticoagulant lupic prezent</li><li>• Nivel crescut al anticorpilor anticardiolipinici</li><li>• Trombocitopenie indusă de heparină</li></ul> <p>Alte tipuri congenitale sau dobândite de trombofilie</p>

Fiecare factor de risc = 5 puncte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artroplastie majoră elective la nivelul unui membru inferior</li> <li>• Fractură de șold, pelvină sau de membru inferior (&lt;1 lună)</li> <li>• Accident vascular cerebral (&lt;1 lună)</li> <li>• Traumatism multiplu (&lt; 1 lună)</li> <li>• Leziune medulară acută (paralizie) (&lt;1 lună)</li> </ul>
Fiecare factor de risc = 1 punct (doar pentru femei)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contraceptive orale sau terapie hormonală de substituție</li> <li>• Sarcină sau lăuzie (&lt;1 lună)</li> <li>• În antecedente: naștere de făt mort de cauză inexplicabilă, avorturi spontane repetate (≥3), naștere prematură însoțită de toxemie sau făt cu restricție de creștere</li> </ul>

### Scor de risc bazat pe factorii din tabelul de mai sus

Scor total al factorilor de risc	Incidența TVP (%)	Nivel de risc
0-1	< 10	Mic
2	10-20	Moderat
3-4 / ≥5	20-40/40-80	Mare/ foarte mare

## ANEXA 2

### Gradarea recomandărilor

Gradarea recomandărilor pentru profilaxia tromboembolismului venos este adaptată după cele din a 8-a Conferință a American College of Chest Physicians (ACCP) din 2008:

Grad recomandare	Risc / beneficiu și importanță	Calitatea metodologică a dovezilor	Implicații
Recomandare puternică, evidențe de calitate înaltă	Efectele benefice clar > efectele nedorite	Evidențe consistente din SCR fără limitări importante sau, excepțional, evidențe puternice din studii observaționale	Recomandările pot fi aplicate la majoritatea pacienților și în cele mai multe dintre situații; este foarte puțin probabil ca viitoarele rezultate să ne schimbe încrederea în efectul deja evaluat
Recomandare puternică, evidențe de calitate medie	Efectele benefice clar > efectele nedorite	SCR cu limitări importante (rezultate inconsistente, probleme metodologice, rezultate indirecte sau imprecise) sau evidențe foarte puternice din studii observaționale	Recomandările pot fi aplicate la majoritatea pacienților și în cele mai multe dintre situații; rezultatele studiilor de calitate înaltă ar putea avea un impact important asupra încrederii noastre în efectul deja evaluat și pot schimba această estimare
Recomandare puternică, evidențe de calitate redusă sau foarte redusă	Efectele benefice clar > efectele nedorite	Dovezi din studii observaționale, în care există cel puțin un obiectiv primar "critic" sau din SCR cu probleme serioase sau evidențe indirecte	Recomandările pot fi aplicate la majoritatea pacienților și în cele mai multe dintre situații; rezultatele studiilor de calitate înaltă este probabil să aibă un impact important asupra încrederii noastre în efectul deja evaluat și pot foarte bine să schimbe această estimare

Recomandare slabă, evidențe de calitate înaltă	Efectele benefice aproximativ egale cu cele nedorite	Evidente consistente din SCR fără limitări importante sau excepțional evidente puternice din studii observaționale	Opțiunea cea mai bună poate diferi în funcție de circumstanțe sau pacient sau recomandările companiei; este foarte puțin probabil ca viitoarele rezultate să ne schimbe încrederea în efectul deja evaluat
Recomandare slabă, evidențe de calitate medie	Efectele benefice aproximativ egale cu cele nedorite	SCR cu limitări importante (rezultate inconsistente, probleme metodologice, rezultate indirecte sau imprecise) sau evidențe foarte puternice din studii observaționale	Opțiunea bună poate diferi în funcție de circumstanțe sau pacient sau valori sociale; rezultatele studiilor de calitate înaltă ar putea avea un impact important asupra încrederii noastre în efectul deja evaluat și pot schimba această estimare
Recomandare slabă, evidențe de calitate redusă sau foarte redusă	Efectele benefice aproximativ egale cu cele nedorite	Dovezi din studii observaționale, în care există cel puțin un obiectiv primar "critic" sau din SCR cu probleme serioase sau evidențe indirecte	Alte alternative pot fi la fel de rezonabile, rezultatele studiilor de calitate înaltă ar putea avea un impact important asupra încrederii noastre în efectul deja evaluat și pot foarte bine să schimbe această estimare

## BIBLIOGRAFIE

1. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX study. *Arch Intern Med* 2004; 164:963-968.
2. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. ACOG practice bulletin. *Obstet Gynecol* 2000; 96S:1-10.
3. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of antithrombotic agents during pregnancy; the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:627S-644S.
4. Bates SM, Greer IA, et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381S-453S.
5. Bergqvist D. Risk of venous thromboembolism in patients undergoing cancer surgery and option for thromboprophylaxis. *J Surg Oncol* 2007; 95:167-174.
6. Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess N, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill patients: definite need for improvement. *J Intern Med* 2005; 257:352-357.
7. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 2007; 356: 2176-2183.
8. Gates S, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD001689.
9. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism *Chest* 2004; 126:338S-400S.



10. Geerts WH, Bergquist D, Pineo GF, et al. Prevention on venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133, 381S–453S.
11. Goldhaber SZ, Hirsch DR, MacDougall RC, et al. Prevention of venous thrombosis after coronary bypass surgery (a randomized trial comparing mechanical prophylaxis strategy). *Am J Cardiol* 1995; 76:993–996.
12. Goldhaber SZ, Turpie AG – prevention of venous thromboembolism among hospitalized medical patients. *Circulation* 2005; 111:1–3.
13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy:a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106: 401–407.
14. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809–815.
15. Heit JA, Silverstein JD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452–463.
16. Iorio A, Agnelli S. Low- molecular- weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery:a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160:2327–2332.
17. Kröger K, Weiland D, Ose C, et al: Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17:297–309.
18. Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med* 2005; 352:969–977.
19. Leizerovitz A, Cohen AT, Turpie AG. et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group randomized,placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874–879.
20. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline:Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25.
21. Mason DP, Quador MA, Blackstone EH et al I- Thromboembolism after pneumectomy for malignancy:an independent marker of poor outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 135:710–718.
22. Mosen D, Elliott CG, Egger MJ, et al. The effect of a computerised remainder system on the prevention of postoperative venous thromboembolism. *Chest* 2004;125:1635–1641.
23. Nicolaidis AN. Thrombophilia and venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2005; 24:1–26.
24. Nicolaidis AN, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25:101–161.
25. Oger E, Bressolette L, Nonent M, et al.high prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost* 2002;88:592–597.
26. Rasmussen NS. Is there a need for antithrombotic prophylaxis during laparoscopic surgery? *J Thromb Haemost* 2005;3:210–211.
27. Samama MM, Dahl VE, Mismetti P, et al. An electronic tool venous thromboembolism prevention in medical and surgical patients. *Haematologica* 2006; 91:64–70.
28. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al.A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill patients.Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793–800.
29. Samama CM, Albaladejo P, Benhamov D, et al. Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics:clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiology* 2006; 23:95–116.
30. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Prophylaxis of venous thromboembolism. A National Clinical Guideline. Edinburgh SIGN 2002.
31. Sherman DG, on behalf of PREVALE Investigators. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke with Enoxaparin versus Unfractionated Heparin and the Impact of Stroke Severity – 48th American Society of Hematology, Orlando 2006.
32. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, et al. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy.*Am J Obstet Gynecol* 2004;190:495–501.
33. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer- *Am J Med* 2006, 119:60–68.
34. TooharR, Middleton P, Pham C et al.A systematic review of strategies to improve prophylaxis for venous thromboembolism in hospitals. *Ann Surgery* 2005; 240:397–415.
35. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90:446–455.