

Condutas Terapêuticas da Hemorragia Pós-Parto associadas a pacientes com Coagulopatias – Uma Revisão Sistemática de Literatura

RESUMO

A hemorragia obstétrica configura-se como a principal causa direta de morbimortalidade materna, sendo mais comum que se suceda no período puerperal. Nesse contexto, complicações geradas na gravidez ou distúrbios subjacentes, quando não tratados, são fatores agravantes do quadro clínico. Seguindo essa linha de raciocínio, é notado que pacientes com deficiências hemostáticas, como carência de fatores de coagulação, desordens plaquetárias e de fibrinogênio, são mais propensas aos riscos, uma vez que estão entre as causas do sangramento puerperal devido aos níveis de substâncias pró-coagulantes não estarem fisiologicamente compatíveis como em uma gravidez normal. No entanto, considerando que a Hemorragia Pós-Parto, associada a coagulopatias, é potencialmente tratável, a contribuição dos manejos clínicos é fundamental para a diminuição de índices desse tipo de mortalidade. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo analisar as condutas terapêuticas utilizadas no sangramento puerperal em pacientes que apresentam distúrbios hemostáticos. Para tanto, foi realizado um estudo bibliográfico, descritivo, do tipo revisão sistemática de literatura, nas bases de dados MEDLINE, PUBMED e LILACS a partir de artigos publicados no período de 2015 a 2020, utilizando para busca os descritores em ciência da saúde (DeCS): “hemorragia pós-parto, coagulopatias e tratamento”. Definiu-se como pergunta norteadora: “Quais os tratamentos utilizados no sangramento puerperal em casos de coagulopatias?”. A busca foi realizada durante o mês de julho de 2020, sendo selecionados 9 artigos com base nos critérios de inclusão. Como resultados, obteve-se que são usados tratamentos e manejos específicos a fim de conter e/ou evitar o sangramento puerperal nos diferentes tipos de coagulopatias. De forma geral, realiza-se manutenção da perfusão e oxigenação a partir da reposição do volume sanguíneo e da hemoglobina. Além disso, é realizada terapia com os componentes sanguíneos e agentes hemostáticos. De modo que, para a DVW, o tratamento varia de acordo com o tipo da doença, embora, em linhas gerais, se baseie na suplementação fatorial, no uso de desmopressina e de antifibrinolíticos. Para a deficiência dos fatores VIII e IX, a conduta é semelhante, no entanto, os achados demonstram o uso da desmopressina apenas para deficiência de FVIII. Já na deficiência de FXI, concentrados fatoriais podem estar associados ou não à antifibrinolíticos e o plasma fresco congelado (PFC) foi relatado na prevenção de hemorragia. Em relação à

afibrinogenemia, disfibrinogenemia e hipofibrinogenemia é eficaz a administração de fibrinogênio, e, neste último, de crioprecipitado e PFC. No caso das desordens plaquetárias, é feita a administração de fator VIIa, ácido tranexâmico, desmopressina e concentrado de plaquetas, sendo que o último não é tão recomendado na síndrome de Bernard-Soulier. Diante disso, concluiu-se que as terapias devem ser aplicadas de acordo com a especificidade da coagulopatia, a fim de controlar a hemorragia pós-parto, embora existam, ainda, as condutas que convergem mediante a fisiopatologia dos distúrbios hemostáticos. Outrossim, as pesquisas nessa temática são limitadas, logo há necessidade de ampliar esse campo de estudo.

PALAVRAS-CHAVES: Distúrbios hemostáticos, condutas terapêuticas, hemorragia pós-parto.

INTRODUÇÃO

A morbimortalidade materna, direta ou indiretamente, se relaciona, principalmente, com complicações geradas na gravidez, parto ou puerpério. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2003 a 2009, a hemorragia obstétrica, a qual corresponde tanto ao período pré-parto, quanto ao período pós-parto, é configurada como a principal causa direta desse tipo de morte, sendo a segunda, a forma mais comum. Nesse sentido, mais de 800 mulheres, aproximadamente, morrem como resultado de tais complicações por dia no mundo.¹⁰ Além disso, mais de 90% desses acometimentos são evitáveis, segundo Kennedy e Baird (2017).⁵

Em verdade, a Hemorragia Pós-Parto (HPP) pode ser definida como a perda de sangue, maior que 500 mL, por meio de parto vaginal e maior que 1.000 mL, por meio de cesariana.¹¹ Essa estimativa pode ser imprecisa e, por esse motivo, também pode-se considerar a diminuição da hemoglobina em 10%, quando comparada com os valores anteriores ao parto.¹⁰ A HPP é classificada como primária ou secundária, de acordo com o tempo de sangramento: primária, se for nas primeiras 24h; secundária, se for entre 24h e 12 semanas após o parto.^{6,10}

Nessa perspectiva, o tempo de sangramento pode variar quando considerados os fatores que causam e/ou predis põem as pacientes à descompensação hemodinâmica. No que diz respeito às causas do sangramento puerperal, existe um mnemônico, que auxilia

a sua identificação, chamado de os “Quatro Ts”: Tônus, Tecido, Trauma e Trombina. Esse auxiliar resume quatro processos: atonia uterina, retenção de produtos nos tecidos, trauma e anormalidades de coagulação.¹⁰

Relativamente aos distúrbios de coagulação, entende-se que as coagulopatias, correspondem a uma desordem proteica, que sugere desequilíbrio hemostático e são um agravante para hemorragias.¹ Quando comparada às outras causas, apresenta uma incidência relativamente menor em relação ao sangramento puerperal e, por isso, os estudos sobre esse assunto possuem algumas limitações para serem realizados.²

No entanto, é perceptível que mulheres com distúrbios hemorrágicos subjacentes, como deficiência de fatores de coagulação, desordens plaquetárias e de fibrinogênio, são mais propensas ao risco de Hemorragia Pós-Parto, uma vez que os respectivos níveis de substâncias pró-coagulantes não estão fisiologicamente compatíveis como em uma gravidez normal.⁶

Diante disso, considerando a HPP como uma hemorragia obstétrica potencialmente tratável, a presente revisão tem como objeto o estudo das condutas terapêuticas utilizadas no sangramento puerperal em pacientes que apresentam distúrbios hemostáticos, considerando a notória contribuição dos manejos clínicos para a diminuição de índices de mortalidade materna.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico, descritivo, do tipo revisão sistemática de literatura. Para realização desse artigo e com a finalidade de orientar a revisão, foram seguidos os seguintes passos: definição do tema; elaboração da pergunta da pesquisa; busca da literatura nas bases de dados; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão do estudo; extração das informações a serem incluídas na revisão; análise e avaliação dos artigos incluídos; síntese dos dados; redação e publicação dos resultados.

Definiu-se como pergunta norteadora: “Quais os tratamentos utilizados no sangramento puerperal em casos de coagulopatias?”. A busca foi realizada durante o mês de julho de 2020. Foram utilizados como descritores em ciências da saúde (DeCS): hemorragia pós-parto, coagulopatias e tratamento – todos em conjunto.

Para seleção dos estudos foram elencados como critérios de inclusão: artigos na íntegra - do tipo ensaio clínico, estudo caso controle e revisão - em português, inglês e espanhol, indexados nas bases de dados PUBMED, LILACS e MEDLINE durante o período de 2015-2020, os quais abordassem tratamentos associados às coagulopatias relacionadas a hemorragia pós-parto.

Inicialmente, utilizando-se dos descritores supracitados, foram identificados 741 artigos nas bases de dados. Ao aplicar como critério o desenho do estudo e limitar os anos de inclusão dos trabalhos, foi obtida uma amostra de 50 artigos. Após leitura e refinamento, 9 artigos atenderam aos critérios de inclusão, excluindo-se, portanto, 41. Dessa forma, foram excluídos artigos repetidos, por título ou resumo, aqueles que não respondiam à questão norteadora e ao objetivo do estudo.

Utilizou-se, para sistematização dos dados coletados, a questão norteadora e a análise levando em consideração autor, ano, desenho do estudo, título, periódico e objetivos.

Durante a pesquisa, respeitaram-se as autorias dos conceitos e discussões apresentadas pelos autores dos artigos consultados.

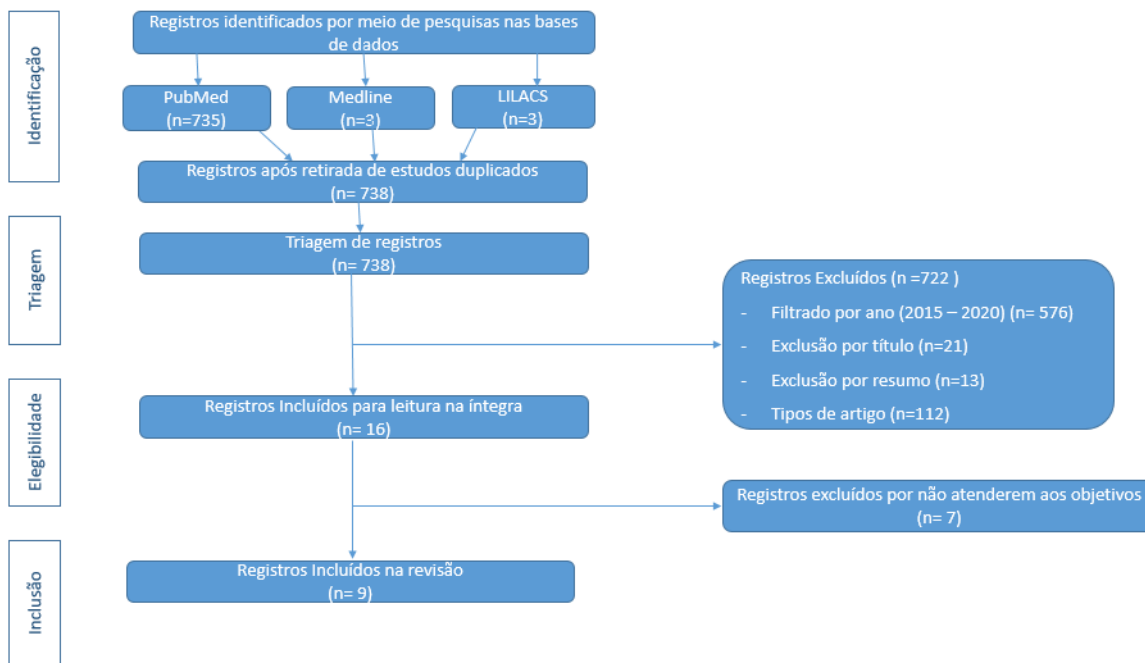


Figura 1 – Fluxograma

RESULTADOS

As coagulopatias são padrões patológicos presente na hemorragia pós-parto, mesmo em menor prevalência. Sendo possível, nesses casos, usar tratamentos e manejos específicos a fim de conter e/ou evitar o sangramento puerperal. De forma geral, o controle obstétrico e controle do sangramento cirúrgico são realizados para conter hemorragia maciça relacionada às coagulopatias. Realiza-se manutenção da perfusão e oxigenação a partir da reposição do volume sanguíneo e da hemoglobina. Além disso, é realizado terapia com os componentes sanguíneos e agentes hemostáticos para corrigir distúrbios hemostáticos.⁴

O tratamento da doença de von Willebrand (DVW) varia de acordo com a classificação desse distúrbio hemorrágico. No tipo 1, o melhor tratamento é com a desmopressina (DDAVP), como foi analisado por Woods et al. (2011 apud RAYNEN E JAMES, 2016) no estudo de coorte.⁸ Já no tipo 2 e 3 os concentrados plasmáticos de FVW e FVIII são os tratamentos de escolha, essa terapia também pode ser utilizada na paciente tipo 1 caso ela não responda a DDAVP. Usualmente, os principais fármacos são desmopressina, concentrados plasmáticos e antifibrinolíticos, o qual o principal exemplo é o ácido tranexâmico, utilizado para reduzir a HPP tardia (Reynen e James (2016); Roth e Syed (2016); Castman e James (2019)).^{3,8,9}

Dorgalaleh, Naderi e Shamsizadeh (2016 apud BANNOW E KONKLE, 2018) demonstra que uma das condutas terapêuticas para deficiência dos fatores FVIII e FIX é a realização da reposição fatorial.² Ademais, os autores relatam o uso de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico e o uso de desmopressina em gestantes com hemofilia A. Para Kouides (2016), o uso de ácido tranexâmico também é uma alternativa para a hemofilia.⁷

Na deficiência de FXI as condutas terapêuticas podem ocorrer de forma profilática ou como tratamento. Para a profilaxia, de acordo com Bannow e Konkle (2018) e Kouides (2016) é orientado realizar o uso de ácido tranexâmico em trabalho de parto ou antes da cesariana, associado ou não ao concentrado de FXI ou antifibrinolíticos ^{2,7}. Já no tratamento, de acordo com Dorgalaleh, Naderi e Shamsizadeh (2016 apud BANNOW E KONKLE, 2018) o sangramento foi tratado com plasma fresco congelado, por infusão para prevenção de hemorragia.²

No que tange aos distúrbios de fibrinogênio, Roqué et al. (2004 apud BANNOW E KONKLE, 2018) analisaram uma série de casos em que foi possível observar a eficácia da administração de fibrinogênio durante a gravidez e parto.² Baird (2017) relatou, na hipofibrinogenemia, a administração de concentrado de fibrinogênio, crioprecipitado e plasma fresco congelado (PFC).¹

Em relação à Síndrome de Bernard-Soullier, Baird (2017), Bannow e Konkle (2018) e Kouides (2016) concluíram, em consonância, que podem ser usados para manejo da patologia ácido tranexâmico, desmopressina, fator VIIa e concentrado de plaquetas, sendo que esse último não é tão recomendado, pois existe alto risco de formação de aloanticorpos com consequente aloimunização neonatal.^{1,2,7}

Siddiq, Clark e Mumford (2011 apud BANOW E KONKLE, 2018) indicaram administrar concentrados de plaqueta, desmopressina e fator VIIa, além de antifibrinolíticos como o ácido tranexâmico nos casos de trombastenia de Glazmann.^{1,2}

Distúrbio	Tratamento(s)	Autor(es)
Hemostático		
Doença de Von Willebrand Tipo 1	Desmopressina (DDAVP), Ácido tranexâmico.	RAYNEN E JAMES (2016); ROTH E SYED (2016); CASTMAN E JAMES (2019).
Doença de Von Willebrand Tipo 2	Concentrados plasmáticos de FVW e FVII, Ácido tranexâmico.	RAYNEN E JAMES (2016); ROTH E SYED (2016); CASTMAN E JAMES (2019).
Doença de Von Willebrand Tipo 3	Concentrados plasmáticos de FVW e FVII, Ácido tranexâmico.	RAYNEN E JAMES (2016); ROTH E SYED (2016); CASTMAN E JAMES (2019).
Hemofilia	Reposição fatorial de FVIII e FIX, ácido tranexâmico e o uso de desmopressina (em gestantes com hemofilia A).	BANNOW E KONKLE (2018); KOUIDES (2016);

Deficiência de FXI	Ácido tranexâmico com/sem concentrado de FXI ou antifibrinolíticos (Profilático); Plasma fresco congelado (PFC).	BANNOW E KONKLE (2018); KOUIDES (2016)
Distúrbios do fibrinogênio	Concentrado de fibrinogênio (durante a gravidez e parto); Concentrado de fibrinogênio, crioprecipitado e plasma fresco congelado (hipofibrinogenemia).	BANNOW E KONKLE (2018); BAIRD (2017);
Trombastenia de Glanzmann (TG)	Concentrados de plaqueta, Desmopressina, Fator VIIa, Ácido tranexâmico	BANNOW E KONKLE (2018);
Síndrome de Bernard Soulier	Ácido tranexâmico, desmopressina, Fator VIIa, Concentrado de plaquetas.	BANNOW E KONKLE (2018); KOUIDES (2016)

Tabela 1 – Conduas terapêuticas indicadas de acordo com a coagulopatia

DISCUSSÃO

A gravidez é caracterizada como um estado de hipercoagulabilidade, com aumento de muitos fatores de coagulação e diminuição da atividade de anticoagulantes e fibrinolíticos. Assim, distúrbios hereditários da coagulação podem atrapalhar essas alterações proteicas pró-hemostáticas.¹ No geral, o pico de fatores pró-coagulantes aumenta à medida que o parto se aproxima, no entanto, apesar de acontecer em mulheres com distúrbios hemostáticos subjacentes, esse acréscimo é relativamente menor que em mulheres grávidas normais.⁶

Seguindo essa linha de raciocínio, mudanças adaptativas para o desafio hemostático do parto, no que diz respeito à coagulação, são traduzidas, normalmente, pelo

aumento dos fatores: VII, VIII, X, XII, e de fibrinogênio, enquanto a proteína S livre, fator anticoagulante, diminui.³ Nesse sentido, quando há algum tipo de desordem nessa regulação, em pacientes com distúrbios hematológicos hereditários, como doença de von Willebrand, hemofilia e distúrbios plaquetários, as pacientes apresentam riscos muito maiores de Hemorragia Pós-Parto.⁶ Tais alterações não devem ser negligenciadas e seus tratamentos específicos são potencialmente necessários para a contenção do sangramento.³

Dentre as coagulopatias existentes, a doença de von Willebrand (DVW) é o distúrbio hemostático mais comum, esse está relacionado a uma desordem genética no cromossomo 12, e é classificada em três tipos: 1, 2 – dividida nos subtipos A, B, M e N - e 3, cada um com suas implicações clínicas.^{3, 8, 9} A maioria dos pacientes com DVW apresentam o tipo 1 (70-80%), em que a quantidade absoluta de Fator de von Willebrand (FVW) está reduzida. Aproximadamente 20% dos pacientes com DVW é do tipo 2, em que a função do FVW é anormal. A DVW tipo 3 é a mais rara e mais severa, esse quadro resulta da ausência virtual do FVW e deficiência severa do FVIII.⁸

No que diz respeito à relação entre DVW e hemorragias, o estudo retrospectivo caso-controle relatado por James e Jamison (2007 apud CASTAMAN E JAMES, 2019) foi realizado utilizando um banco de dados dos Estados Unidos, o qual estimou o sangramento e risco de complicações em 4067 mulheres com DVW em comparação com aquelas sem. As mulheres com DVW apresentaram 10 vezes mais hemorragia pré-natal e pós-parto^{3, 8}, evidenciando a gravidade dessa condição.

Assim, mulheres grávidas com DVW, se não tratadas, possuem maior risco de ter hemorragia pós-parto³. Faltam evidências de alta qualidade para guiar o tratamento de mulheres com DVW durante a gravidez, parto e pós-parto. Em geral, as condutas terapêuticas levam em consideração pequenos estudos e opiniões de especialistas. A recomendação de iniciar as condutas terapêuticas em gestantes com FVIII ou VWF:RCo < 0,5 UI/ml justifica-se, portanto, pois os riscos de hemorragia pós-parto aumentam⁸.

Ademais, o tratamento irá variar de acordo com o tipo da DVW, mulheres com tipo 1 raramente necessitam de tratamento, enquanto as que possuem o tipo 3 precisarão de suplementação fatorial.^{1, 8} No geral, os principais fármacos usados são desmopressina (DDAVP) – aumenta os níveis de FVW e FVIII, a partir da liberação do FVW das células endoteliais – e concentrados plasmáticos contendo VWF e FVIII, além de

antifibrinolíticos como ácido tranexâmico e ácido aminocapróico – esse último pode ser usado como terapia de segunda linha em casos de sangramentos leves.^{8,9}

Os concentrados plasmáticos de FVW e FVIII são fármacos que podem ser utilizados em todos os tipos de DVW, contudo são classificados como tratamentos de escolha em mulheres com DVW tipo 2 e 3.⁸ O ácido tranexâmico atua diminuindo o risco de hemorragia pós-parto tardia.^{3,8}

Outro tipo de deficiência de coagulação é a hemofilia, um distúrbio ligado ao cromossomo X, a qual está relacionada à deficiência dos fatores FVIII e FIX. A deficiência do fator VIII, corresponde à hemofilia A, e a do fator IX, à hemofilia B. Na maioria dos casos, o FVIII aumenta conforme se aproxima o terceiro trimestre de uma gestação normal, e em pacientes portadores de hemofilia isso também ocorre, mas em proporções menores. No entanto, o FIX não se altera ao longo da gravidez. Alguns estudos retrospectivos, mesmo em pequeno número, relacionam esse distúrbio à HPP e confirmam o aumento da sua incidência entre os portadores.²

Nesse sentido, a reposição fatorial, segundo Dorgalaleh, Naderi e Shamsizadeh (2016 apud BANNOW E KONKLE, 2018) é usada tanto para prevenir quanto para tratar sangramentos em pacientes obstétricas com esse tipo de coagulopatia. No estudo de Chi et al. (2008 apud BANNOW E KONKLE, 2018) pacientes receberam fator concentrado para níveis abaixo de 0,50UI/mL, e houve HPP em 33% dos casos, nos quais foram aplicados como profilaxia. Ademais, o uso de agentes antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico, também possui uso indicado quando associado a fator ou ministrado isoladamente.^{2,7}

Outrossim, é relatado que o uso de desmopressina em gestantes com baixos níveis de FVIII, tem os níveis aumentados em três vezes com tratamento e nenhum sangramento anormal foi observado.² Apesar disso, o número de estudos é limitado para definir se o fármaco pode ser usado para profilaxia das hemofilias.

Outra deficiência analisada corresponde a falha de FXI, um distúrbio hemorrágico, autossômico recessivo, causado por um único gene defeituoso no cromossomo 4. É raro, com incidência de 1 em um milhão, e mais comum na população judia.^{2,12} Mulheres normais apresentam níveis de fator XI que variam entre 70-150 UI/dL. Já aquelas que possuem deficiência leve, heterozigotas, possuem níveis que variam entre 20 e 70 UI/dL. Enquanto que aquelas com deficiência grave, homozigotas, apresentam

níveis <20 UI/dL e estão em maior risco de hemorragia, com tendência imprevisível¹², uma vez que sintomas de sangramento são muito variáveis e não se correlacionam, unicamente, com os níveis de fatores.²

Semelhantemente às coagulopatias anteriormente citadas, a deficiência de FXI confere um desafio hemostático significativo para parturientes, devendo atentar-se para precauções que evitem a HPP. Consoante a isso, o Comitê Britânico de Padrões em Hematologia define como necessária a reposição fatorial, se os níveis estiverem abaixo de 15 UI/dL.^{2,7,9}

Além disso, foi evidenciado que pacientes com histórico de sangramento e incidência de HPP foram tratadas com PFC e após isso nenhum sangramento foi considerado fatal.² Outra revisão retrospectiva relatada por Green-top Guideline No. 37a (2015 apud VERGHESE et al., 2017), a qual foi realizada durante um período de dez anos, demonstrou a realização, de acordo com o Royal College of Obstetricians and Gynecologists, de trombotoprofilaxia, no pós-parto, com heparina de baixo peso molecular, administrada por dez dias no pós-operatório, juntamente com meias anti-embólicas, não havendo sangramento e complicações secundárias. Desse modo, os estudos deixam claro que as condutas devem ser individualizadas e pautadas, principalmente, na história de sangramento no terceiro trimestre.¹²

Existem ainda os distúrbios do fibrinogênio, os quais incluem afibrinogenemia, hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia, todos associados as condições trombóticas e hemorrágicas da gravidez, como HPP.^{2,7} A afibrinogenemia é caracterizada por uma deficiência severa de fibrinogênio, autossômica recessiva, já a disfibrinogenemia é autossômica dominante, caracterizado pela disfunção do fibrinogênio, ambos associados ao aumento do sangramento. As principais condutas terapêuticas baseiam-se na administração do fibrinogênio, com exceção para a hipofibrinogenemia, que também pode se basear em crioprecipitado e PFC.^{1,2}

Além dos distúrbios hemostáticos associados aos fatores da cascata de coagulação e ao fibrinogênio, há as coagulopatias devido às desordens plaquetárias como a Trombastenia de Glanzmann (TG) e a síndrome de Bernad-Soulier. A trombastenia de Glanzmann é um distúrbio hemostático devido a uma alteração autossômica recessiva, a qual resulta na deficiência ou defeito – disfunção - dos receptores de glicoproteína plaquetária (GP) IIb/IIIa.² Siddiq, Clark e Mumford (2011 apud BANNOW E KONKLE,

2018) analisaram a prevalência da hemorragia pós-parto associado a essa desordem hemostática rara, em que é sugerido administrar concentrados de plaqueta, desmopressina e fator VIIa, além de antifibrinolíticos.^{1,2} Entretanto, faltam mais estudos intervencionistas da gravidez em mulheres com Trombastenia de Glanzmann.² Dessa forma, a análise dessa patologia torna-se limitada, dificultando pesquisas e estudos futuros que poderiam avançar principalmente no campo de intervenções terapêuticas.

A síndrome de Bernard Soulier é uma desordem hemostática autossômica recessiva caracterizada por alterações na adesão plaquetária devido à deficiência ou disfunção no complexo GPIb/IX/V da membrana, nessa situação a severidade do sangramento irá variar.² Foi observado por Peitsidis (2010 apud KOUIDES, 2016) em uma revisão sistemática avaliando 30 gestações, que o risco de HPP é alto na síndrome de Bernard Soulier.⁷ Desse modo, a síndrome possui recomendações de administração clínica semelhantes à TG, a fim de reduzir estes riscos.^{1,2,7}

CONCLUSÃO

É evidente que morbimortalidade relacionada as coagulopatias durante o sangramento puerperal possui baixa prevalência, contudo, ainda se fazem presentes. Dessa forma, condutas terapêuticas são aplicadas para atenuar a frequência de tal condição clínica.

De acordo com a coagulopatia são utilizados tratamentos específicos, a fim de controlar a hemorragia pós-parto (HPP), outrossim, ainda existem as condutas que convergem mediante a fisiopatologia dos distúrbios hemostáticos.

Dessa forma, no contexto de HPP as coagulopatias em geral são tratadas com perfusão e oxigenação por reposição de sangue. Em alguns casos o tratamento é baseado no uso de componentes sanguíneos e hemostáticos. Em suma, antifibrinolíticos, desmopressina e PFC são substâncias terapêuticas bastante utilizadas nos distúrbios de coagulação, contudo ainda existem os tratamentos mais direcionados variando com a classificação da patologia em questão.

Outrossim, observa-se que essa temática ainda é pouco abordada, fazendo-se necessário realizar estudos para o avanço do conhecimento científico, com o objetivo de

umentar as propostas de tratamentos e manejos frente ao sangramento puerperal ocasionado pelas coagulopatias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAIRD, Emily J. **Identification and Management of Obstetric Hemorrhage**. March, 2017. DOI: 10.1016/j.anclin.2016.09.004
2. BANNOW, Bethany Samuelson; KONKLE, Barbara A. **Inherited Bleeding Disorders in the Obstetric Patient**. October, 2018. DOI: 10.1016/j.tmr.2018.06.003
3. CASTAMAN, Giancarlo; JAMES, Paula D. **Pregnancy and delivery in women with von Willebrand disease**. Italy, 2019; 103: 73-79. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13250>
4. JAMES, Andra H. et al. **Management of Coagulopathy in Postpartum Hemorrhage**. October, 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1593417
5. KENNEDY, Betsy Babb; BAIRD, Suzanne McMurtry. **Collaborative Strategies for Management of Obstetric Hemorrhage**. USA, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnc.2017.04.004>
6. KOUIDES, Peter A. **An update on the management of bleeding disorders during pregnancy**. USA, September, 2015. Vol. 22. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000167
7. KOUIDES, Peter A. **Present day management of Inherited bleeding disorders in pregnancy**. October, 2016. DOI: 10.1080/17474086.2016.1216312
8. REYNEN, Emily; JAMES, Paula. **Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion**. October, 2016. DOI: 10.1055/s-0036-1587686
9. ROTH, Chery K.; SYED, Lindsey J. **von Willebrand Disease in Pregnancy**. October-November, 2016. Vol. 20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2016.08.002>
10. SEBGHATI, Mercede e CHANDRAHARAN, Edwin. **An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage**. July, 2017. Vol. 13. DOI: 10.1177/1745505717716860.
11. VAUGHT, Arthur Jason. **Critical Care for the Obstetrician and Gynecologist: Obstetric Hemorrhage and Disseminated Intravascular Coagulopathy**. USA, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2016.07.006>

12. VERGHESE, Lynda; TINGI, Efterpi; THACHIL, Jecko; HAY, Charles; BYRD, Louise. **Management of parturients with Factor XI deficiency—10 year case series and review of literature.** European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. June, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.008>