

ARTIGO DE REVISÃO

Concentrado de Fibrinogénio na Hemorragia Obstétrica

Fibrinogen Concentrate in Obstetric Hemorrhage

Cátia Ferreira^{1*}, Cláudia Alves², Joana Carvalhas²

Afilições

¹ Interna do Internato de Formação Específica de Anestesiologia, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-EPE, Coimbra, Portugal.

² Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-EPE, Coimbra, Portugal.

Palavras-chave

Complicações Hematológicas na Gravidez; Fibrinogénio; Hemorragia Pós-Parto; Perturbações da Coagulação Sanguínea

Keywords

Blood Coagulation Disorders; Fibrinogen; Pregnancy Complications, Hematologic; Postpartum Hemorrhage

RESUMO

O fibrinogénio é uma glicoproteína plasmática solúvel. É sintetizado nos hepatócitos e armazenado nas plaquetas, tem uma concentração plasmática entre 2-4,5 g/L, sendo mais alta na gravidez, e uma semivida de 4-7 dias. Funciona como um reagente de fase aguda e é determinante para uma hemóstase eficaz. Na hipofibrinogenemia, congénita ou adquirida, existem três fontes possíveis para a reposição de fibrinogénio: plasma fresco congelado, crioprecipitado e concentrado de fibrinogénio.

O concentrado de fibrinogénio tem sido utilizado para o controlo da coagulopatia, contribuindo para a menor utilização de produtos sanguíneos alogénicos na hemorragia *major* em vários contextos clínicos. A sua administração é uma intervenção hemostática importante e eficaz, sendo considerado um "agente hemostático universal potencial".

Durante a gravidez são observadas marcadas alterações na hemóstase. Estas alterações hemostáticas de hipercoagulabilidade são uma preparação fisiológica para as perdas sanguíneas do parto, contudo também propiciam eventos tromboembólicos.

A hemorragia obstétrica é a principal causa de morbimortalidade materna, mesmo em países desenvolvidos, sendo, ainda, a causa mais evitável de mortalidade. A hemorragia pós-parto é a sua forma mais frequente. A hemorragia massiva em obstetrícia é um evento crítico que exige uma abordagem interdisciplinar assertiva. A implementação de protocolos de gestão da hemorragia obstétrica, com algoritmos transfusionais, tem conduzido à redução da morbidade, devendo existir em todas as Unidades Obstétricas. Os vários protocolos diferem na estratégia de ressuscitação hemostática.

A diminuição dos níveis plasmáticos de fibrinogénio parece ser um biomarcador na previsão do agravamento da hemorragia pós-parto,

pelo que a administração de concentrado de fibrinogénio é uma intervenção hemostática fundamental. Ainda não existe consenso em relação aos trigger e alvo plasmáticos para reposição de fibrinogénio. As Recomendações Portuguesas da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia de 2018 consideram hipofibrinogenemia na hemorragia pós-parto quando: 1) fibrinogénio $\leq 2,9$ g/L; 2) FIBTEM maximum clot firmness ≤ 18 mm; 3) perdas sanguíneas $\geq 1,5$ L com hemorragia contínua e resultados laboratoriais ainda não disponíveis. A dose inicial recomendada é 25-50 mg/kg, podendo ser necessárias doses adicionais em função da evolução clínica e/ou monitorização laboratorial.

A utilização crescente de concentrado de fibrinogénio, associada aos métodos de avaliação da competência hemostática *point-of-care* modificou de forma significativa a estratégia terapêutica na hemorragia obstétrica. A correção precoce e dirigida da coagulopatia está associada a redução de componentes sanguíneos transfundidos e das complicações relacionadas. Apesar do papel inquestionável do concentrado de fibrinogénio, algumas questões estão, ainda, por definir para que exista maior precisão na terapêutica da hemorragia obstétrica.

ABSTRACT

Fibrinogen is a soluble plasmatic glycoprotein. Synthesized in hepatocytes and stored in platelets, it has a plasma concentration between 2-4,5 g/L, increasing in pregnancy, and a half-life of 4-7 days. It functions as an acute phase reactant and is determinant for an effective hemostasis. In hypofibrinogenemia, congenital or acquired, there are three possible approaches for the fill in of fibrinogen: fresh frozen plasma, cryoprecipitate and fibrinogen concentrate.

Fibrinogen concentrate has been used to control coagulopathy, contributing to lower the use of allogeneic blood products in major bleeding in various clinical settings. It is an important and effective hemostatic intervention, being considered a "potential universal hemostatic agent".

Autor Correspondente/Corresponding Author:

Cátia Tavares Ferreira

Morada: Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra-EPE, Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal.

E-mail: catia.stf@gmail.com

During pregnancy, marked changes in hemostasis are observed disposing to hypercoagulability, a physiological preparation for blood loss at birth. However these also facilitate thromboembolic events. Obstetric hemorrhage is the leading cause of maternal morbidity and mortality, even in developed countries, and is the most preventable cause of mortality. Postpartum hemorrhage is the most common form. Massive hemorrhage in obstetrics is a critical event that requires an assertive interdisciplinary approach. The implementation of obstetric hemorrhage management protocols, with transfusion algorithms, has led to reduction of morbidity, and should exist in all Obstetric Units. The various protocols differ in the hemostatic resuscitation strategy. Decreased plasma fibrinogen levels appear to be a biomarker in predicting increased postpartum hemorrhage, so administration of fibrinogen concentrate is a key hemostatic intervention. There is still no consensus regarding trigger and plasma targeting for fibrinogen replacement. The Portuguese Recommendations of the Portuguese Society of Anesthesiology of 2018 consider hypofibrinogenemia in postpartum hemorrhage when: 1) fibrinogen ≤ 2.9 g/L; 2) FIBTEM maximum clot firmness ≤ 18 mm; 3) blood loss ≥ 1.5 L with continuous bleeding and laboratory results not yet available. They also recommend an initial dose of 25-50 mg/kg, with additional doses pending on clinical evolution and/or laboratory monitoring. The increased use of fibrinogen concentrate, associated with point-of-care coagulation tests, significantly modified the therapeutic strategy in obstetric hemorrhage. Early and targeted correction of coagulopathy is associated with reduction of transfused blood components and related complications. Despite the unquestionable role of fibrinogen concentrate, some issues remain to be defined in order to provide a more precise treatment of obstetric hemorrhage.

INTRODUÇÃO

O fibrinogénio (fator I) é uma glicoproteína plasmática solúvel, estruturalmente com 2 subunidades idênticas, ligadas por um domínio central, cada uma composta por 3 cadeias polipeptídicas (α , β e γ).^{1,2} É sintetizado nos hepatócitos e armazenado nas plaquetas, tem uma concentração plasmática entre 2-4,5 g/L,^{1,3} sendo mais alta na gravidez,² e uma semivida de 4-7 dias.³ Funciona como um reagente de fase aguda e é determinante para uma hemóstase eficaz, sendo fundamental nos processos de hemóstase primária (agregação plaquetária) e secundária (formação de um coágulo firme).²⁻⁴

A sua degradação ocorre através da degradação normal das proteínas do processo de coagulação e de outras vias desconhecidas, sendo a lise e a coagulação responsáveis, apenas, por 2%-3% da perda de fibrinogénio.¹

Na hipofibrinogenemia, congénita ou adquirida (hemorragia *major*), existem três fontes possíveis para a reposição de fibrinogénio: plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado e concentrado de fibrinogénio (CF), contendo cada um,

em média, 2,5 g/L, 15 g/L e 20 g/L de fibrinogénio, respetivamente.⁵

A prática *standard* de reposição do fibrinogénio concentrou-se, inicialmente, na administração de PFC ou crioprecipitado. No entanto, com as diferenças quanto ao volume de cada produto e as desvantagens relacionadas com a segurança e a pureza, considera-se, atualmente, a utilização de produtos específicos mais purificados, como concentrado de fator.⁶ O CF tem as vantagens de ser não imunogénico e de apresentar uma concentração elevada de fibrinogénio num pequeno volume, permitindo a rápida reposição deste fator sem risco de sobrecarga volémica.³

CONCENTRADO DE FIBRINOGENIO

O CF pasteurizado é um concentrado liofilizado estéril, livre de conservantes, disponível em frascos de 1 ou 2 g para uso único. O produto contém uma formulação concentrada de fibrinogénio humano derivado de plasma, submetida a pasteurização para inativação viral, seguida de precipitação e purificação.^{1,2} A albumina humana é adicionada como estabilizador. Cada frasco contém 900-1300 mg de fibrinogénio, 400-700 mg de albumina humana, 375-660 mg de cloridrato de L-arginina, 200-350 mg de cloreto de sódio e 50-100 mg de citrato de sódio. O produto pode ser armazenado à temperatura ambiente (2-25°C), com uma vida útil de 5 anos, mantendo-se estável durante 8 horas à temperatura ambiente máxima de 25°C, após a reconstituição. Antes da infusão, 1 ou 2 g de CF pasteurizado são reconstituídos com 50 ou 100 mL de água esterilizada, respetivamente (20 mg/mL), devendo ser feita administração intravenosa lenta.¹

A data de nascimento do produto, na União Europeia, é 4 de janeiro de 1966 e foi aprovado, em Portugal, em janeiro de 1978.⁶

Em 1985, o processo de produção do CF foi modificado para incluir a pasteurização como uma etapa de inativação viral.⁶ O CF tem sido utilizado para o controlo da coagulopatia, contribuindo para a menor utilização de produtos sanguíneos alogénicos na hemorragia *major* em vários contextos clínicos, como cirurgia, trauma, transplante hepático e obstetrícia.⁶ Atualmente, o CF é uma intervenção hemostática importante e eficaz, sendo considerado um “agente hemostático universal potencial”.¹

Demonstrou ser eficaz, geralmente bem tolerado,^{1,6} e com um bom perfil de segurança em vários estudos clínicos de doentes com deficiência, congénita ou adquirida, de fibrinogénio⁶ e no controlo da hemorragia pós-parto (HPP) concomitante com hipofibrinogenemia.⁷ Nenhum evento adverso grave foi relatado em contexto obstétrico.^{3,8} O CF é purificado e, desde a introdução das etapas de pasteurização no processo de produção, nenhum incidente de transmissão patogénica foi relatado.⁷

ALTERAÇÕES HEMOSTÁTICAS NA GRAVIDEZ

Durante a gravidez são observadas marcadas alterações na hemóstase.⁷

O volume plasmático aumenta 40% e a contagem de eritrócitos 25%, com diminuição dos níveis de hemoglobina e hematócrito devido à hemodiluição fisiológica.⁴ A relativa hemodiluição e o elevado débito cardíaco permitem perdas sanguíneas importantes antes que uma queda na hemoglobina e/ou no hematócrito possa ser identificada.⁹ Adicionalmente, os níveis de plaquetas diminuem devido à hemodiluição e ao aumento do consumo na unidade útero-placentária.⁴ Em contraste, os níveis de muitos fatores de coagulação aumentam, incluindo o fator von Willebrand, os fatores VII e VIII, assim como o fibrinogénio e o fator IX.^{4,10,11} Outros fatores, como o XII e o V, permanecem inalterados.⁴ Os inibidores naturais da coagulação, como a proteína S, diminuem e o sistema fibrinolítico é influenciado negativamente pelo aumento do inibidor do ativador do plasminogénio e do inibidor da fibrinólise ativado pela trombina.^{4,10,11}

Os níveis de fibrinogénio aumentam significativamente a partir da 28ª semana, duplicando no final da gravidez (4,5-5,8 g/L) e permanecendo elevados durante os primeiros dias após o parto.^{3,4,7,10,12} O aumento nos níveis de fibrinogénio é, provavelmente, causado por um aumento na síntese devido a alterações hormonais, particularmente níveis elevados de estrogénio.⁴

Os valores de d-dímeros aumentam progressivamente durante a gravidez, com um pico no primeiro dia após o parto, diminuindo posteriormente. Apesar da hipofibrinólise, a deposição excessiva de fibrina resulta num aumento do ativador do plasminogénio tecidual e maiores valores de d-dímeros.⁴

Estas alterações hemostáticas de hipercoagulabilidade são uma preparação fisiológica para as perdas sanguíneas do parto, contudo também propiciam eventos tromboembólicos.^{4,7,11,12}

O estado de hipercoagulabilidade¹³ é descrito por alguns autores como coagulação intravascular disseminada (CID) compensada de baixo grau. Vários fatores podem favorecer a CID após o parto, incluindo complicações obstétricas e lesão celular endotelial secundária ao choque hemorrágico, sendo um fenómeno bem conhecido no curso da HPP.¹⁴

AVALIAÇÃO DA COMPETÊNCIA HEMOSTÁTICA NA HEMORRAGIA OBSTÉTRICA

O rastreio laboratorial é usado frequentemente para avaliar o estado da coagulação em mulheres grávidas. Estes testes consistem, na contagem de plaquetas, no tempo de protrombina (TP), no tempo de tromboplastina parcial

ativada (TTPa) e, também, em muitos centros, nos níveis plasmáticos de fibrinogénio.⁷

Tanto o TP como o TTPa são relativamente insensíveis aos níveis plasmáticos de fibrinogénio⁷ e o doseamento do fibrinogénio plasmático, pelo método de Clauss, durante HPP também tem limitações.^{3,15} Estes testes são de utilidade limitada na avaliação do risco, no diagnóstico e no tratamento na HPP porque: 1) o tempo para obter um doseamento laboratorial de fibrinogénio (habitualmente não disponível durante 45 a 60 minutos)^{4,7} é, geralmente, muito longo para informar sobre as decisões clínicas durante hemorragia aguda¹⁵; e 2) os valores de fibrinogénio podem estar falsamente elevados em doentes com hemorragia ativa, devido à presença de produtos de degradação da fibrina e à desfibrinogenemia resultante da utilização de coloides na reposição volémica.³

Os testes viscoelásticos (*rotational thromboelastometry* - ROTEM® e *thromboelastography* - TEG®) avaliam globalmente as propriedades viscoelásticas do coágulo,⁹ aumentando a sensibilidade na identificação de algumas alterações do processo de coagulação.^{2,7} Esta avaliação funcional da hemóstase permite o diagnóstico precoce e o tratamento dirigido da coagulopatia na hemorragia obstétrica. Existe uma forte correlação entre os níveis plasmáticos de fibrinogénio materno e a avaliação do fibrinogénio pelo ROTEM® (FIBTEM).^{7,15} A utilização destes testes é fortemente recomendada pelas diferentes *guidelines* de abordagem da HPP.^{8,10}

HEMORRAGIA OBSTÉTRICA E O PAPEL DO FIBRINOGENIO

A hemorragia obstétrica é a principal causa de morbimortalidade materna,^{9,11,13,16} mesmo em países desenvolvidos, sendo, ainda, a causa mais evitável de mortalidade.³

A HPP é a forma mais frequente de hemorragia obstétrica, ocorrendo em 5%-10% dos partos, tendo vindo a aumentar ao longo da última década.³ Apresenta inúmeros fatores causais, o que torna sua ocorrência e severidade difíceis de prever,⁷ no entanto, os fatores que contribuem para outcomes adversos estão identificados:

1. atraso no tratamento devido à subestimação das perdas sanguíneas,^{3,4}
2. atraso na disponibilidade de componentes sanguíneos,
3. ausência de algoritmos de atuação,
4. falta de conhecimentos e/ou treino dos profissionais,
5. comunicação interdisciplinar insuficiente e
6. organização inadequada.³

A HPP pode perturbar o equilíbrio particular da coagulação-fibrinólise característico do período peri-parto, contribuindo para alterações rápidas e profundas na hemóstase.¹⁴ Durante

a HPP, os distúrbios da coagulação são frequentes e ocorrem rapidamente,¹⁷ podendo apresentar-se como causa primária ou secundária da HPP massiva. Os distúrbios secundários devem-se à coagulopatia dilucional e à coagulopatia de consumo, associada frequentemente com CID, o que resulta em hipofibrinogenemia grave.^{4,9,16} O desenvolvimento destes distúrbios e o atraso no seu tratamento, são fatores de prognóstico cruciais.⁴

Durante a HPP, o nível de fibrinogénio diminui rapidamente, devido a dois mecanismos principais: a hemorragia que induz a depleção dos fatores de coagulação, e o consumo dos fatores relacionados com a ativação da coagulação.¹⁷ Em muitos casos a ressuscitação volémica também contribui para este decréscimo. A diminuição da concentração plasmática de fibrinogénio é a alteração mais importante observada, sendo o primeiro fator a atingir níveis criticamente baixos durante a hemorragia *major*,^{2,3,12,15} sendo responsável pela perpetuação da hemorragia.¹⁷ Assim, a reposição dos níveis de fibrinogénio é essencial para restaurar a competência hemostática⁶ e favorecer o controlo da hemorragia.¹²

Vários estudos sugerem que o nível plasmático de fibrinogénio é um importante preditor de HPP grave.¹⁰ Segundo Charbit *et al*, a concentração de fibrinogénio é a única variável independente preditiva de HPP grave: uma concentração de fibrinogénio ≤ 2 g/L é preditiva de HPP grave (valor preditivo positivo de 100%), enquanto uma concentração de fibrinogénio >4 g/L é preditiva de um *outcome* mais favorável (valor preditivo negativo de 79%).¹⁴ Descobertas semelhantes foram obtidas noutros estudos observacionais,¹³ existindo evidência científica sobre a importância da utilização do CF na hemorragia obstétrica.^{2,14,15,17} Contudo, os trabalhos randomizados, duplamente cegos de Wikkelsø e Collins,¹⁸ verificaram que a administração profilática de CF não reduziu a transfusão de concentrado de eritrócitos, não tendo sido encontrada evidência para a utilização profilática de CF em mulheres com normofibrinogenia. Collins *et al* sugerem que a reposição de fibrinogénio não é necessária se FIBTEM A5 >12 mm ou fibrinogénio >2 gr/L (método Clauss). Continuam sem existir estudos randomizados para corroborar a evidência clínica do benefício da sua utilização nas hipofibrinogenemias adquiridas.¹⁹

ALGORITMOS TRANSFUSIONAIS

A hemorragia massiva em obstetria é um evento crítico que exige uma abordagem interdisciplinar assertiva. O trabalho em equipa eficiente é determinante na melhoria do *outcome*.²⁰ A implementação de protocolos de gestão da hemorragia obstétrica, com algoritmos transfusionais, tem conduzido à redução da morbidade, devendo existir em todas as Unidades Obstétricas.^{3,21}

Os vários protocolos diferem na estratégia de ressuscitação hemostática. Alguns recomendam a utilização de *ratios*

transfusionais predefinidos (eritrócitos:plasma:plaquetas), enquanto outros propõem uma estratégia orientada por testes *point-of-care* (POC) - (TEG®, ROTEM®).^{3,7} Estes testes fornecem uma avaliação contínua da coagulação e fibrinólise, permitindo a correção dirigida dos distúrbios hemostáticos.^{5,13}

A diminuição dos níveis plasmáticos de fibrinogénio parece ser um biomarcador precoce na previsão do agravamento da HPP, pelo que a administração de CF é uma intervenção hemostática fundamental, e este deve estar prontamente disponível em todas as Unidades Obstétricas.^{1,7,14,15,17} Ainda não existe consenso em relação aos *trigger* e alvo plasmáticos para reposição de fibrinogénio. As Recomendações Portuguesas da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia (SPA) de 2018 consideram hipofibrinogenemia na HPP, quando:

1. fibrinogénio $\leq 2,9$ g/L;
2. FIBTEM *maximum clot firmness* (MCF) ≤ 18 mm;
3. perdas sanguíneas $\geq 1,5$ L com hemorragia contínua e resultados laboratoriais ainda não disponíveis.³

A dose inicial de CF recomendada é 25-50 mg/kg, podendo ser necessárias doses adicionais em função da evolução clínica e/ou monitorização laboratorial.³

A utilização crescente de CF, associada aos métodos POC modificou de forma significativa a estratégia terapêutica na hemorragia obstétrica.^{7,10} A correção precoce e dirigida da coagulopatia está associada a redução de componentes sanguíneos transfundidos e das complicações relacionadas.¹⁶ Apesar do papel inquestionável do concentrado de fibrinogénio, algumas questões, tais como os *trigger* e alvo plasmáticos, estão, ainda, por definir para que exista maior precisão na terapêutica da hemorragia obstétrica.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Submissão: 09 de dezembro, 2018 | Aceitação: 22 de fevereiro, 2019
Received: 9th of December, 2018 | Accepted: 22th of February, 2019

REFERÊNCIAS

1. Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate - a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9:1325-33. doi: 10.1517/14712590903193051.
2. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg.* 2012;114:261-74. doi: 10.1213/ANE.0b013e31822e1853.
3. Carvalhas J, Alves C, Tavares Ferreira C, Santos Silva I, Jorge Costa F, Palmira Almeida J, et al. Recomendações Portuguesas para a Abordagem Multidisciplinar da Hemorragia Obstétrica - Elaboradas por Grupo Multidisciplinar de Consensos 2017. *Rev Soc Port Anestesiol.* 2018;27:30-44.
4. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. *Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and*

- prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67:426-35. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182605861.
5. Ekelund K, Hanke G, Stensballe J, Wikkelsøe A, Albrechtsen CK, Afshari A. Hemostatic resuscitation in postpartum hemorrhage - a supplement to surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:680-92. doi: 10.1111/aogs.12607.
 6. Costa-Filho R, Hochleitner G, Wendt M, Teruya A, Spahn DR. Over 50 years of fibrinogen concentrate. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:109-14. doi: 10.1177/1076029615601494.
 7. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth.* 2012;109:851-63. doi: 10.1093/bja/aes361.
 8. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:332-95. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
 9. Guasch E, Gilsanz F. Massive obstetric hemorrhage: Current approach to management. *Med Intensiva.* 2016;40:298-10. doi: 10.1016/j.medin.2016.02.010.
 10. Ducloy-Bouthors AS, Susen S, Wong CA, Butwick A, Vallet B, Lockhart E. Medical advances in the treatment of postpartum hemorrhage. *Anesth Analg.* 2014;119:1140-7. doi: 10.1213/ANE.0000000000000450.
 11. Lockhart E. Postpartum hemorrhage: a continuing challenge. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:132-7. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.132.
 12. Carvalho M, Rodrigues A, Gomes M, Carrilho A, Nunes AR, Orfão R, et al. Interventional algorithms for the control of coagulopathic bleeding in surgical, trauma, and postpartum settings: recommendations from the share network group. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:121-37. doi: 10.1177/1076029614559773.
 13. Butwick AJ, Goodnough LT. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28:275-84. doi: 10.1097/ACO.0000000000000180.
 14. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5:266-73.
 15. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, Laurent DB, Cannings-John R, Precious E, et al. Fibrin-based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood.* 2014;124:1727-36. doi: 10.1182/blood-2014-04-567891.
 16. Matsunaga S, Takai Y, Nakamura E, Era S, Ono Y, Yamamoto K, et al. The clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric haemorrhage with hypofibrinogenaemia. *Sci Rep.* 2017;7:46749. doi: 10.1038/srep46749.
 17. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth.* 2012;108:984-9. doi: 10.1093/bja/aes096.
 18. Collins P, Cannings-John R, Bruynseels D, Mallaiah S, Dick J, Elton C, et al. Viscoelastometric-guided early fibrinogen concentrate replacement during postpartum haemorrhage: OBS2, a double-blind randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017;119:411-21. doi: 10.1093/bja/aex181.
 19. Ickx B, Samama CM. Fibrinogen concentrates for post-partum haemorrhage? Do not miss the most relevant population! *Br J Anaesth.* 2015;114:548-50. doi: 10.1093/bja/aev033.
 20. Marques S, Cabral R, Fonseca J, Pereira M, Alves C, Carvalhas J. Hemorragia massiva em obstetrícia: Princípios chave. *Rev Soc Port Anesthesiol.* 2015;24:12-9.
 21. McDonnell NJ, Browning R. How to replace fibrinogen in postpartum haemorrhage situations? (Hint: Don't use FFP!). *Int J Obstet Anesth.* 2018;33:4-7. doi: 10.1016/j.ijoa.2017.08.008.