

ANA BEATRIZ SANTOS REIS

**FÁRMACOS ALTERNATIVOS NA PROFILAXIA DE HEMORRAGIA PÓS-PARTO  
NO CENÁRIO DE CONTENÇÃO DA OCITOCINA SINTÉTICA – UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA DE LITERATURA**

Dourados

2024

ANA BEATRIZ SANTOS REIS

**FÁRMACOS ALTERNATIVOS NA PROFILAXIA DE HEMORRAGIA PÓS-PARTO  
NO CENÁRIO DE CONTENÇÃO DA OCITOCINA SINTÉTICA – UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA DE LITERATURA**

Pesquisa apresentada ao Curso de Pós-graduação de Residência Uniprofissional de Enfermagem Obstétrica, como pré-requisito para obtenção do título de enfermeira obstetra.

Orientador (a): MSc. Ana Carla Tamisari Pereira

Dourados

2024

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela perfeição de seus planos, pela forma que me conduziu ao longo desses dois anos não me deixando faltar força e resiliência;

A minha família que se fizeram presente mesmo à distância, como sempre me incentivam e prezam pelo meu crescimento profissional. Em especial à minha “mãinha” Conceição, que sempre intercedeu por mim em oração e esteve presente nas noites em claro, nas alegrias e nos surtos. Ela que através dessa jornada da residência descobriu precocemente um câncer no útero e pôde obter a graça da cura;

A minha querida orientadora e coordenadora de residência Ana Carla Tamisari pela generosidade em orientar esse trabalho, por todas as vezes que me motivou e segurou minha mão nos momentos difíceis;

A todos os profissionais do HU-UFGD que foram meus preceptores e orientadores de ensino, os quais me ensinaram com tanto carinho e paciência. Com muito carinho agradeço particularmente às minhas professoras, tutoras e preceptoras Daniele Moreira de Lima, Aline Decari Marchi, Huama Monteiro Brito, Letícia Regina dos Santos e Evelly Vitória Azevedo de Souza, as quais tenho grande admiração e gratidão por todos os ensinamentos e por terem me moldado na parteira que sou hoje;

Aos grandes amigos que a residência me deu, em especial às minhas R iguais Maiara de França e Camila Lapa que tanto me acolheram e me deram forças para não desistir. Vocês tornaram essa caminhada mais leve;

Por fim, a cada mulher me permitiu estar presente e prestar assistência no momento tão delicado que é o parto. A cada recém-nascido que tive a honra de recepcionar. A cada perda que com muita tristeza pude consolar. Cada uma dessas situações me tornaram a profissional que sou hoje, serei eternamente grata a cada uma dessas famílias!

Todas as vitórias ocultam uma abdicação.

*Simone de Beauvoir*

## RESUMO

**Introdução:** No Brasil, a Hemorragia pós-parto (HPP) é a segunda maior causa de morte materna no mundo. Como medida profilática, utiliza-se ocitocina sintética em todas as parturientes no terceiro período do parto, pois auxilia na contração uterina evitando a HPP. Entretanto, em 2022, foi anunciado a possibilidade de desabastecimento deste uterotônico. Em vista disso, alguns hospitais precisaram elaborar um plano de contingência e recorrer a profilaxias alternativas no manejo da hemorragia pós-parto, visando prestar assistência qualificada à parturiente. **Objetivo:** identificar evidências disponíveis na literatura no que se refere a medidas profiláticas alternativas à ocitocina, no manejo da hemorragia pós-parto primária. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, de abordagem descritiva e caráter qualitativo, seguindo o modelo PRISMA, na qual foram selecionados estudos realizados entre 2018-2023, disponíveis nos seguintes bancos de dados: SciELO, Periódicos Capes e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e publicados em inglês, espanhol e português. Foi utilizado a estratégia PICO para formulação da pergunta norteadora e seleção de descritores, além de também ter sido empregados os operadores booleanos AND e OR, bem como aplicados filtros, visando deixar as buscas mais restritas ao tema em questão. **Resultados:** Após as seleções dos estudos e extração dos dados, foi realizada a análise final. Inicialmente, foram encontrados nas bases de dados o equivalente a 10.503 estudos, mas apenas 30 foram elegíveis para leitura dos resumos. Ao final, somente 11 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos neste estudo. **Discussão:** os resultados dessa revisão mostraram que os fármacos misoprostol, a carbetocina, ergometrina, metilergometrina, prostaglandinas ou ácido tranexâmico são terapias alternativas eficazes para o manejo da HPP em mulheres e que podem ser utilizados para substituir a ocitocina em casos de provável de seu desabastecimento. Sendo que destes fármacos, a carbetocina se mostrou um dos mais efetivos como medida profilática da HPP de forma individual. Além disso, o uso sinérgico dos medicamentos pode ser mais eficaz na prevenção da HPP, do que necessariamente o uso isolado. Não somente a utilização de fármacos como, também, o uso de alcaloides do ergot, a utilização de tecnologias, aprimoração e qualificação dos profissionais, bem como o manejo ativo podem auxiliar na profilaxia da HPP. **Conclusão:** os manejos alternativos envolvendo a utilização de fármacos uterotônicos, uso de tecnologias de produtos e de processo, o manejo ativo dos profissionais e a gestão de recursos são medidas alternativas eficazes na profilaxia da HPP.

**Palavras chaves:** Hemorragia pós-parto; Terceira fase do trabalho de parto; Prevenção e controle.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Brazil, postpartum hemorrhage (PPH) is the second leading cause of maternal death in the world. As a prophylactic measure, synthetic oxytocin is used in all parturients in the third stage of labor, because it helps in uterine contraction avoiding PPH. However, in 2022, the possibility of shortages of this uterotonic was announced. In view of this, some hospitals had to develop a contingency plan and resort to alternative prophylaxis in the management of postpartum hemorrhage, aiming to provide qualified care to the parturient. **Objective:** To identify evidence available in the literature regarding alternative prophylactic measures to oxytocin in the management of primary postpartum hemorrhage. **Materials and methods:** This is an integrative review, with a descriptive approach and a qualitative character, following the PRISMA model, in which studies carried out between 2018-2023, available in the following databases: SciELO, Capes Journals and Virtual Health Library (VHL), and published in English, Spanish and Portuguese, were selected. The PICO strategy was used to formulate the guiding question and select descriptors, in addition to the use of the Boolean operators AND and OR, as well as filters, in order to make the searches more restricted to the topic in question. **Results:** After the selection of the studies and data extraction, the final analysis was performed. Initially, the equivalent of 10,503 studies were found in the databases, but only 30 were eligible to read the abstracts. In the end, only 11 articles met the inclusion criteria and were included in this study. **Discussion:** The results of this review showed that the drugs misoprostol, carbetocin, ergometrine, methylergometrine, prostaglandins or tranexamic acid are effective alternative therapies for the management of PPH in women and that they can be used to replace oxytocin in cases of probable shortage. Of these drugs, carbetocin was shown to be one of the most effective as a prophylactic measure of PPH individually. In addition, the synergistic use of drugs may be more effective in preventing PPH than necessarily isolated use. Not only the use of drugs, but also the use of ergot alkaloids, the use of technologies, improvement and qualification of professionals, as well as active management can help in the prophylaxis of PPH. **Conclusion:** alternative management involving the use of uterotonic drugs, use of product and process technologies, active management of professionals and resource management are effective alternative measures in PPH prophylaxis.

**Key words:** Postpartum hemorrhage; Third stage of labor; Prevention and control.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ACOG** - American College of Obstetricians and Gynecologists

**AMTSL** – Active Management of Third Stage of Labour

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

**BVS** – Biblioteca Virtual de Saúde

**CAPE** – Comissão de Avaliação de Pesquisa

**CNS** – Conselho Nacional de Saúde

**CTE/CMED** – Comitê Técnico-Executivo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

**FEBRASGO** – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

**HB** – Hemoglobina

**HPP** – Hemorragia Pós-Parto

**HT** – Hematócrito

**IFA** – Ingrediente Farmacêutico Ativo

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**OPAS** – Organização Pan-Americana de Saúde

**SUS** – Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	8
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	10
2.1. Objetivo Geral .....	10
2.2. Objetivo Específicos .....	10
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	11
3.1 CARACTERIZAÇÃO DO TIPO DE ESTUDO E ESTRATÉGIA PICO .....	11
3.1.1 Estratégias de buscas nas bases de dados .....	11
3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão .....	12
3.1.3 Tipos de estudos e processo de seleção dos estudos .....	12
3.2 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS .....	12
3.2.1 Aspectos éticos da pesquisa .....	13
<b>4. RESULTADOS</b> .....	14
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	18
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	24
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	25

## 1. INTRODUÇÃO

A hemorragia pós-parto (HPP) é definida como a perda sanguínea acima de 500 ml após parto vaginal e acima de 1.000 ml após o parto cesáreo, no período de 24 horas subsequentes ao parto, ou qualquer perda sanguínea através do trato genital que cause um desequilíbrio hemodinâmico (BRASIL, 2022; OPAS, 2018). A HPP segue sendo a maior causa mundial de morte materna, com média de 140.000 mortes por ano, este índice é maior em países subdesenvolvidos (FEBRASGO, 2022). No Brasil, a HPP é a segunda maior causa de morte materna, perdendo somente para as síndromes hipertensivas da gestação (BRASIL, 2022).

Com base nesses dados epidemiológicos, estratégias para manejar a HPP se fazem extremamente necessárias (RANGEL *et al.*, 2019; JONES *et al.*, 2023). Normalmente, essas estratégias estão diretamente relacionadas ao tempo de identificação e mensuração de perdas. Entre elas, destaca-se a hora de ouro, que corresponde a vigilância do sítio de sangramento na primeira hora pós-parto, com a finalidade de reduzir a incidência de choque hipovolêmico e, conseqüentemente, a morbimortalidade materna (OPAS, 2018)

No que se refere aos fármacos, a primeira escolha para profilaxia da HPP é a ocitocina (JONES *et al.*, 2023), um uterotônico o qual deve ser administrado em todas as puérperas após o parto, com posologia e via de administração variadas a depender da via de parto (PHB, 2016). A administração da ocitocina é realizada logo após a saída do concepto, visando provocar contrações uterinas e, conseqüentemente, reduzir as chances de sangramento aumentado. Já está bastante evidenciado que o uso desta droga de forma rotineira auxilia na diminuição de casos de hemorragia pós-parto, ocasionando a redução da morbimortalidade materna (SILVA *et al.*, 2021).

Entretanto, no cenário de pandemia da COVID-19, pôde-se observar dificuldades na indústria farmacêutica relacionada à aquisição de medicamentos e Insumos Farmacêuticos Adquiridos (IFA). Essas adversidades estiveram associadas ao gerenciamento farmacêutico como a demanda de aquisição, planejamento e distribuição influenciando a oferta/demanda ocasionando um possível desabastecimento a nível territorial ou nacional (CHAVES *et al.*, 2020).

Dessa forma, no último ano, foram encontradas dificuldades na aquisição comercial da ocitocina sintética, devido a descontinuação parcial no Brasil, sendo essas temporárias ou definitivas anunciadas por empresas farmacêuticas, ficando apenas um único laboratório encarregado por arcar com as demandas do mercado brasileiro (FEBRASGO, 2022). Não

obstante, em julho de 2022 a ANVISA tornou público a ata de reunião com o Comitê Técnico-Executivo da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CTE/CMED, onde pelo menos três grandes empresas farmacêuticas relataram a dificuldade de obter o Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) que produziam a ocitocina, bem como o aumento de custo para importação da matéria prima necessária para produção deste fármaco, trazendo o alerta de descontinuação temporária ou até mesmo definitiva na produção da ocitocina.

Tendo em vista o risco de desabastecimento da ocitocina que tem um grande potencial de interferir na assistência prestada à parturiente, diversos hospitais se viram na necessidade de elaborar um plano de contingência desse fármaco, precisando recorrer a profilaxias alternativas no manejo da hemorragia pós-parto. Com isso, a presente pesquisa buscou identificar evidências disponíveis na literatura, no que se refere aos fármacos profiláticos alternativos à ocitocina, no manejo da hemorragia pós-parto primária.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar evidências disponíveis na literatura no que se refere a medidas profiláticas alternativas à ocitocina, no manejo da hemorragia pós-parto primária.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Verificar quais os fármacos disponíveis no mercado que podem ser utilizados como profilaxia e da hemorragia pós-parto;
- Analisar possíveis efeitos adversos no tratamento profilático da HPP.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO TIPO DE ESTUDO E ESTRATÉGIA PICO

Trata-se de uma revisão integrativa, de abordagem descritiva e caráter qualitativo. Esse modelo de pesquisa tem como propósito reunir e sintetizar a produção científica já existente acerca de certa temática (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO 2014)

Inicialmente, foi utilizada a estratégia PICO, um acrônimo que se refere a: 1) “P” de população (mulheres que sofreram hemorragia após o parto); o “I” à intervenção (fármacos uterotônicos ou alternativos); 3) “C” a comparação (ocitocina sintética); 4) já o “O” se refere a “*outcome*” em inglês, com o significado em português de desfecho (maior segurança na profilaxia das mulheres) (BROWN, 2020). (Quadro 1).

A partir da PICO, foi formulada a seguinte pergunta norteadora: “Quais fármacos uterotônicos disponíveis no mercado podem ser utilizados como profilaxia da hemorragia pós-parto em casos de desabastecimento da ocitocina sintética?”

**Quadro 1.** Estratégia PICO.

SIGLA	NOME POR EXTENSO	FORMULAÇÃO DA PERGUNTA
<b>P</b>	POPULAÇÃO/OBJETO/FENÔMENO	Mulheres com hemorragia pós-parto
<b>I</b>	INTERVENÇÃO	Fármacos uterotônicos
<b>C</b>	GRUPO DE COMPARAÇÃO	Ocitocina sintética
<b>O</b>	DESFECHOS	Maior contração uterina/redução dos riscos de sangramentos/maior segurança para as pacientes

**Fonte:** Autoria própria (2024). Adaptado de Brown (2020).

##### 3.1.1 Estratégias de buscas nas bases de dados

Foram selecionadas pesquisas realizadas entre 2018-2023, disponíveis nos seguintes bancos de dados: SciELO, Periódicos Capes e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram usados como descritores “hemorragia pós-parto” e “prevenção e controle”, tanto na língua portuguesa, quanto espanhola e inglesa. Os descritores foram empregados juntamente com os operadores booleanos “AND” e “OR”, visando deixar as buscas mais restritas. Além disso, foram selecionados artigos adicionais, a partir das referências.

### **3.1.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Como critérios de inclusão foram usadas pesquisas com enfoque na hemorragia pós-parto primária, sendo estas com identificação e controle em sala de parto. Conseqüentemente, foram usados como critérios de exclusão achados de hemorragias puerperais e seu tratamento no período de puerpério extra-hospitalar. Também foram excluídos artigos, teses e dissertações repetidas (duplicatas), bem como os estudos que não responderam à questão norteadora deste trabalho.

### **3.1.3 Tipos de estudos e processo de seleção dos estudos**

Esta revisão integrativa da literatura científica considerou desenhos de estudos observacionais analíticos, pesquisas experimentais e quase-experimentais, desenhos de estudos observacionais descritivos e transversais para inclusão, bem como revisões sistemáticas.

Após a pesquisa, agrupou-se todas as citações dos estudos encontrados no software Excel, onde foi possível remover os artigos duplicados. Em seguida, os títulos e resumos foram selecionados por dois revisores independentes. O texto integral das citações selecionadas foi avaliado pelas duas revisoras independentes, não havendo divergências entre as mesmas.

## **3.2 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS**

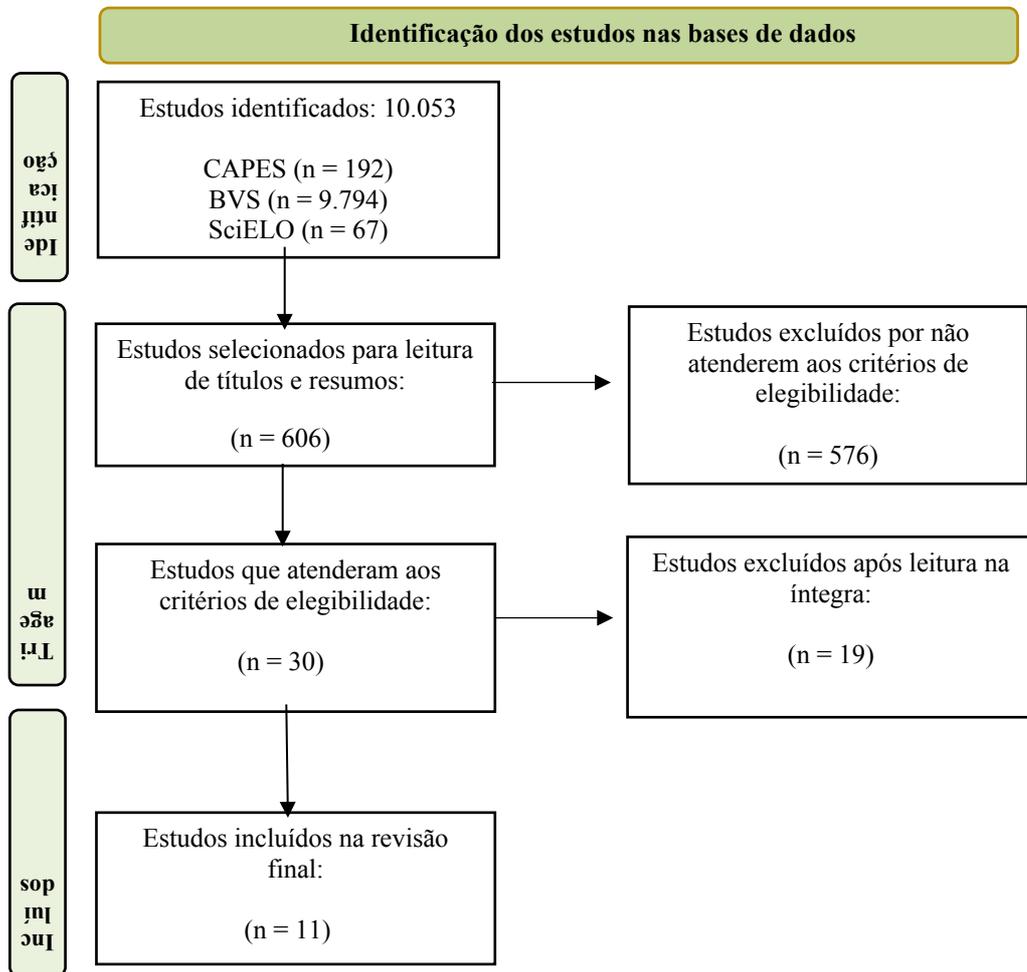
Os resultados da busca e do processo de inclusão do estudo foram relatados na íntegra na revisão integrativa final e apresentados na figura 1 e no quadro 2. Os dados foram extraídos usando uma ferramenta de extração de dados desenvolvida pela revisora principal do estudo. Após a extração dos dados, foi realizada a análise dos estudos, com base nas seguintes variáveis: ano de publicação, título do artigo, autores, revista e base de dados (consta no Quadro 3).

### **3.2.1 Aspectos éticos da pesquisa**

No que diz respeito aos aspectos éticos, este trabalho foi submetido à Comissão de Avaliação de Pesquisa e Extensão (CAPE) do HU-UFGD e iniciado após sua aprovação. Por se tratar de um trabalho produzido por meio de dados secundários, não foi necessária submissão em Comitê de Ética em Pesquisa. Conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), em casos da utilização de dados secundários, a avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deve ser dispensada (BRASIL, 2016)

#### 4. RESULTADOS

Inicialmente, foram encontrados nas bases de dados o equivalente a 10.503 estudos, sendo que após a aplicação dos filtros, 3.200 artigos foram excluídos, restando apenas 30 elegíveis para leitura dos resumos. Ao final, somente 11 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos neste estudo. Ambos os estudos incluídos foram publicados nos últimos 5 anos (com data de publicação entre 2018 e 2023), conforme demonstrado no quadro 3.



**Figura 1.** Fluxograma da seleção de estudos. Autoria própria (2024), baseado no modelo PRISMA e adaptado de Page (2023).

**Quadro 2.** Seleção detalhada dos artigos para a pesquisa

Buscas	Periódico CAPES	BVS	SciELO	Total
Pesquisa por hemorragia pós-parto	192	9.794	67	10.053
Filtro por período: 2018-2023	106	2.474	35	2.594
Filtro: prevenção e controle	9	599	2	606
Leitura dos resumos	3	25	2	30
Leitura dos artigos na íntegra	0	9	2	11

**Fonte:** Autoria própria (2024).

**Quadro 3.** Características principais dos selecionados e incluídos na revisão

Ano	Título	Autores e ano	Revista	Base de dados
2023	Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean section: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Cheema <i>et al.</i>	<i>American journal of obstetrics &amp; gynecology MFM</i>	BVS
2023	Intravenous tranexamic acid vs. sublingual misoprostol in high-risk women for postpartum haemorrhage following cesarean delivery; a randomised clinical trial	Dawoud <i>et al.</i>	<i>BMC pregnancy and childbirth</i>	BVS
2021	O Papel da Ocitocina na Profilaxia da Hemorragia Pós-Parto em Locais com Recursos Limitados	Ferreira e Reynolds	<i>Acta Médica Portuguesa</i>	BVS
2018	Uterotonic drugs to prevent postpartum haemorrhage: a network meta-analysis	Gallos <i>et al.</i>	<i>Health technology assessment (Winchester, England)</i>	BVS
2023	Preventing postpartum hemorrhage with combined therapy rather than oxytocin alone	Jones <i>et al.</i>	<i>American journal of obstetrics &amp; gynecology MFM</i>	BVS
2018	Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour	Liabsuetrak <i>et al.</i>	<i>The Cochrane database of systematic reviews</i>	BVS
2023	Active management of the third stage of	Mihretie <i>et al.</i>	<i>PloS one</i>	BVS

	labour in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis.			
2019	A prospective study to compare the effectiveness of adjunctive rectal misoprostol or oxytocin titration in the prevention of primary post-partum haemorrhage in at risk patients.	Muhanna <i>et al.</i>	<i>African health sciences</i>	BVS
2019	Uso do misoprostol no tratamento da hemorragia pós-parto: uma abordagem farmacoepidemiológica	Koch e Rattman	<i>Einstein</i>	SCIELO
2019	Tecnologias de cuidado para prevenção e controle da hemorragia no terceiro estágio do parto: revisão sistemática.	Rangel <i>et al.</i>	<i>Revista latino-americana de enfermagem</i>	SCIELO
2023	Uterine atony prophylaxis with carbetocin versus oxytocin and the risk of major haemorrhage during caesarean section: A retrospective cohort study	Terblanc <i>et al.</i>	<i>Anaesthesia and Intensive Care</i>	BVS

**Fonte:** Autoria própria (2024).

**Quadro 4.** Principais resultados dos estudos incluídos na revisão

<b>Autor e ano de publicação</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Desfechos primários e secundários</b>
Cheema <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Houve diminuição de sangramento > 1.000 ml e transfusões sanguíneas em pacientes de risco habitual e alto risco os quais utilizaram ácido tranexâmico.  O uso deste fármaco elevou o risco de eventos adversos não tromboembólicos, entretanto não se aumentou a incidência de eventos tromboembólicos.  A administração deste fármaco antes da incisão cirúrgica foi relacionada a aumento de benefícios.
Dawoud <i>et al.</i> (2023)	Ensaio clínico randomizado	A redução do HB e HT bem como o sangramento estimado foram consideravelmente inferiores nos grupos de ácido tranexâmico e misoprostol quando comparado ao grupo controle (-0,78 ± 0,57 vs. -0,83 ± 0,52 vs. -1,32 ± 0,57 gm/dl, $p < 0,001$ e - 3,05 ± 1,28 vs. -3,06 ± 1,13 vs. -4,94 ± 1,82%, $P < 0,001$ respectivamente).  O ácido tranexâmico e o misoprostol possuem uma eficácia e potencial semelhantes na redução do sangramento pós-parto
Ferreira;	Revisão	Foi encontrado dificuldades na obtenção da ocitocina para seu uso profilático

Reynolds (2021)	integrativa	<p>da HPP em locais com recursos limitados. Dentre as dificuldades estavam a falta de profissionais habilitados, a qualidade inferior deste fármaco, bem como a inadequação das diretrizes clínicas.</p> <p>A fim de reduzir a morte materna é indispensável a qualificação de profissionais, utilização de uterotônicos baseado em evidências e aprimoramento da gestão de recursos.</p>
Gallos, <i>et al.</i> (2018)	Meta análise	<p>Por meio de 137 ensaios randomizados em 87.446 mulheres, evidenciou-se que a ocitocina + ergometrina, carbetocina e misoprostol + ocitocina são mais eficazes do que a terapia usual em que se utiliza apenas a ocitocina como uterotônico profilático de HPP.</p>
Jones, <i>et al.</i> (2023)	Revisão narrativa	<p>A combinação sinérgica da ocitocina e ergometrina aparenta ser o tratamento combinado mais efetivo na profilaxia da HPP conforme achados em ensaios clínicos randomizados.</p> <p>O tratamento profilático de HPP com ocitocina combinado com outros fármacos uterotônicos (metilergometrina, ergometrina, carbetocina, misoprostol, prostaglandinas e ácido tranexâmico) possui ação mais eficaz do que o uso isolado da ocitocina.</p>
Mihretie <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática com metanálise	<p>A prática do manejo ativo do terceiro estágio do trabalho pode ser eficaz na redução da hemorragia pós-parto.</p> <p>Seis artigos dos 10 que foram incluídos na metanálise, mostraram que o treinamento estava significativamente associado às práticas de manejo ativo do terceiro estágio do trabalho de parto.</p> <p>Os prestadores de cuidados obstétricos que receberam treinamento tiveram três vezes (OR = 3,56, IC95%, 2,66–4,45) mais chances de praticar manejo ativo do terceiro estágio do trabalho de parto, do que os prestadores de cuidados obstétricos que não receberam treinamento.</p>
Liabsuetrak <i>et al.</i> (2018)	Revisão sistemática	<p>O uso de alcaloides do ergot na terceira fase do trabalho de parto reduziu a perda média de sangue (diferença média (MD) -80,52 ml, intervalo de confiança (IC) de 95% -96,39 a -64,65 ml)</p> <p>Foi observado uma diminuição na HPP de pelo menos 500 ml (razão de risco (RR) média 0,52, IC 95% 0,28–0,94)</p> <p>Os alcaloides do ergot aumentaram a pressão arterial elevada (RR médio 2,60, IC 95% 1,03–6,57) e a dor pós-parto que requer analgesia (RR 2,53, IC 95% 1,34–4,78), mas não houve diferenças entre os grupos em episódios de vômito, náusea, dor de cabeça ou eclâmpsia.</p>
Muhanna <i>et al.</i> (2019)	Estudo observacional (coorte prospectiva)	<p>Não houve diferença na necessidade de intervenção adicional de uterotônicos entre os dois grupos (122 mulheres).</p> <p>Houve, no entanto, maior incidência de tremores e pirexia entre aquelas que receberam misoprostol em comparação com o grupo ocitocina.</p>

Rangel <i>et al.</i> (2019)	Revisão sistemática	<p>As tecnologias de produto e de processo apresentaram evidência alta e moderada confirmada em 61,90% dos 42 artigos analisados.</p> <p>Os níveis de evidência demonstram contribuições das tecnologias para prevenção e controle da hemorragia pós-parto.</p>
Koch e Rattman (2019)	Estudo transversal descritivo	<p>717 gestantes fizeram uso do misoprostol.</p> <p>Destas, 362 mulheres receberam o medicamento para indução do trabalho de parto com o feto vivo (50,5%), 283 para manejo de aborto e interrupção da gestação com feto morto e retido (39,5%), e 72 para tratamento da HPP (10,0%).</p> <p>84,7% dos casos melhoraram após a administração do misoprostol</p>
Terblanc <i>et al.</i> (2023)	Estudo observacional (Coorte retrospectiva)	<p>10.564 mulheres receberam carbetocina e 3.836 mulheres que receberam ocitocina na cesariana foram incluídas na análise.</p> <p>A carbetocina foi associada a um menor risco de hemorragia pós-parto grave em geral (2,1% versus 3,3%; razão de chances, 0,62; intervalo de confiança de 95% 0,48 a 0,79; <math>p &lt; 0,001</math>). Essa redução foi aparentemente independente do momento do nascimento.</p> <p>Os desfechos secundários também favoreceram a carbetocina em detrimento da ocitocina.</p>

**Legenda:** HPP= hemorragia pós-parto;  $p$ = significância estatística; IC= intervalo de confiança; OR= odds rratios; RR= razão de risco; MD= diferença média. **Fonte:** Autoria própria (2024).

## 5. DISCUSSÃO

### **Tipos de hemorragia pós-parto e os fatores de risco associados**

Classifica-se como HPP primária, a hemorragia que sucede as primeiras 24 horas pós-parto, e tem como principais causas a atonia uterina, acretismo placentário, restos ovulares intracavitários, inversão uterina, lacerações e hematomas de trajeto de parto e distúrbios de coagulação congênitos ou adquiridos (BETTI *et al.*, 2023). Já a HPP secundária caracteriza-se pela perda sanguínea subsequente as 24 horas após o parto podendo se estender até as seis semanas e tem como principais causas infecção puerperal, doença trofoblástica gestacional, retenção de tecidos placentários, distúrbios hereditários da coagulação (OPAS, 2018).

Ao final do terceiro trimestre gestacional ocorre um aumento de fluxo sanguíneo fisiológico, resultando num aumento de fluxo da artéria uterina para 500 a 700 ml/min, o que condiz com 15 % do débito cardíaco. Em vista disso, a hemorragia não controlada torna-se letal quando não há uma hemostasia adequada (FUMERO *et al.*, 2020).

Após o parto, o sangramento uterino é controlado através de mecanismos hemostáticos. A contração miometrial com compressão dos vasos espiralados é o primeiro deles, culminando na hemostasia mecânica. O segundo, mediante fatores hemostáticos liberados na decídua, tal como o fator tecidual, o inibidor do ativador do plasminogênio-1 e fatores de coagulação sistêmica. O distúrbio de um ou ambos os mecanismos podem ocasionar no processo fisiopatológico mais comum associada a HPP primária. Contudo, os demais casos estão relacionados à perda de vasculatura íntegra, como trauma intraparto. (FUMERO *et al.*, 2020).

Além da atonia uterina, implica-se também como causas da hemorragia pós-parto as lacerações de trajeto de parto, inversões ou rotura uterina, retenção de placenta ou restos ovulares e distúrbios de coagulação. O mnemônico dos “4T’s” é utilizado para identificar as principais causas da hemorragia pós-parto (quadro 5). A sintomatologia da HPP inclui vertigem, palidez, confusão mental, taquicardia, hipotensão, além de sintomas de hipovolemia. É importante salientar que ao identificar sinais e sintomas de hemorragia a equipe deve estar preparada e agir com agilidade a fim de evitar um choque hipovolêmico. (FREITAS *et al.*, 2022)

**Quadro 5.** Mneumônico dos “4T’s”

“4T’s”	Causas
<b>Tônus</b>	Atonia uterina
<b>Trauma</b>	Lacerações, hematomas, inversão e rotura uterina
<b>Tecido</b>	Retenção de tecido placentário, coágulos, acretismo placentário
<b>Trombina</b>	Coagulopatias congênitas ou adquiridas, uso de medicamentos anticoagulantes

**Fonte:** Adaptação OPAS (2018).

A gravidade da morbimortalidade da hemorragia pós-parto (HPP) traz a relevância quanto a identificação precoce de seus fatores de risco, os quais têm como destaque as síndromes hipertensivas e anemias. Além destes, também são fatores de risco: placenta prévia ou de baixa inserção, placenta acreta, descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia com sinais de gravidade, hematócrito inferior a 30%, plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>, coagulopatias, uso de anticoagulantes e sangramento intenso desde a admissão. O ideal é que seja feita uma estratificação de risco, como meio de evitar ou amenizar os riscos da HPP. (FEBRASGO, 2020).

Em vista disso, os métodos de prevenção e tratamento da HPP são extremamente necessários. Evidências recentes apontam que o uso de fármacos uterotônicos são estratégias eficazes para o tratamento dessa condição clínica. Eles se tornam ainda mais eficazes quando a causa da HPP é atonia uterina e/ou deficiência de fator de coagulação e podem ser usados como agentes únicos ou em combinação.

**Manejos alternativos na profilaxia da HPP**

Os resultados dessa revisão mostraram que os fármacos metilergometrina, ergometrina, carbetocina, misoprostol, prostaglandinas e ácido tranexâmico são terapias alternativas eficazes para o manejo da HPP em mulheres e que podem ser utilizados para substituir a ocitocina em casos de provável desabastecimento desse último uterotônico. Além

disso, outro resultado que merece destaque é que o uso sinérgico dos medicamentos pode ser mais eficaz na HPP, do que necessariamente o uso isolado.

Isso ficou evidente no estudo recente de Jones *et al.* (2023), o qual apresentou que a administração de um uterotônico em conjunto à ocitocina se faz necessária em 3% a 25% dos casos de sangramento aumentado no pós-parto imediato. Existem diversas combinações de medicações eficazes para a HPP e elas podem ser sinérgicas, fazendo com que um fármaco potencialize o efeito do outro (com ação por meio de receptores diferentes). Há também os efeitos aditivos, quando ambas as medicações têm efeitos semelhantes (agem pelos mesmos receptores); e o infra aditivo, quando o efeito de 2 medicações é inferior à soma de suas ações individuais (especialmente por conta dos efeitos adversos causado por um ou ambos os medicamentos).

Dentre os fármacos alternativos, a carbetocina se mostrou um dos mais efetivos como medida profilática da HPP de forma individual. A coorte prospectiva de Terblanc *et al.* (2023) buscou fazer essa comparação com 14.400 mulheres que realizaram parto cesáreo. Desta amostra total, 10.564 mulheres receberam tratamento com carbetocina e 3.836 mulheres receberam ocitocina. Ao final do estudo, foi demonstrado que a carbetocina foi associada a um menor risco de HPP grave em geral (2,1% versus 3,3%; razão de chances, 0,62; intervalo de confiança de 95% 0,48 a 0,79;  $p < 0,001$ ). Essa redução ocorreu aparentemente independente do momento do nascimento. Além disso, a carbetocina favoreceu mais os desfechos secundários do que a própria ocitocina.

Entretanto, ao comparar o uso de fármacos em conjunto, ensaios clínicos randomizados evidenciaram que a combinação sinérgica da ocitocina e ergometrina, aparenta ser o tratamento combinado mais efetivo na profilaxia da HPP. Ainda de acordo com Jones *et al.* (2023), o tratamento profilático de HPP com ocitocina combinado com outros fármacos uterotônicos (metilergometrina, ergometrina, carbetocina, misoprostol, prostaglandinas e ácido tranexâmico) possui ação mais eficaz do que o uso isolado da ocitocina, entretanto são necessários mais estudos abordando o tema.

Corroborando estes achados, outros estudos avaliaram essas mesmas ações de medicamentos combinados e isolados. Um deles foi o ensaio clínico randomizado realizado por Dawoud *et al.* (2023), com mulheres grávidas candidatas a cesariana ( $n = 345$ ; 100%) com fatores de risco para hemorragia pós-parto. No estudo, os pesquisadores compararam a eficácia da administração do misoprostol por via sublingual combinado com a ocitocina ( $n = 115$ ), com a do ácido tranexâmico por via endovenosa combinado com a ocitocina ( $n = 115$ ), além de um grupo que recebeu ocitocina isoladamente como grupo controle ( $n = 115$ ). Ao

final do experimento, os grupos em que foram administrados ácido tranexâmico e misoprostol tiveram resultados semelhantes ao HB e HT pós-operatório e significativamente maior comparado ao grupo controle ( $p < 0,001$ ). Com base nessas informações, pode-se afirmar que tanto o misoprostol quanto o ácido tranexâmico combinados com ocitocina via IV, são eficazes na redução de perda sanguínea em mulheres com fatores de risco submetidas à cesárea.

Achados semelhantes foram encontrados na meta análise de Gallos *et al.* (2018). A partir de 137 ensaios randomizados e uma amostra de 87.466 mulheres, descobriu-se que ergometrina + ocitocina, carbetocina e misoprostol + ocitocina reduziram o risco de perda de sangue por HPP  $\geq 500$  ml em comparação com o medicamento padrão, ocitocina [ergometrina mais ocitocina: razão de risco (RR) 0,69, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,57 para 0,83; carbetocina: RR 0,72, IC 95% 0,52 a 1,00; misoprostol mais ocitocina: RR 0,73, IC 95% 0,6 a 0,9]. Cada uma dessas três estratégias tinha 100% de probabilidade cumulativa de ser classificada em primeiro, segundo ou terceiro mais eficaz. A ocitocina ficou em quarto lugar, com uma probabilidade cumulativa de quase 0% de ser classificada entre os três primeiros (GALLOS *et al.*, 2018).

Em locais onde as pessoas possuem baixas condições financeiras, o misoprostol parece ser uma das alternativas vantajosa. Além de ser mais acessível à população, a taxa de sucesso do uso desse medicamento para o tratamento da HPP, associado ou não a outros fármacos, tem sido muito alta. Em uma pesquisa transversal de Koch e Rattman (2019), o misoprostol foi prescrito para 717 gestantes. Destas, 362 mulheres receberam o medicamento para indução do trabalho de parto com o feto vivo (50,5%), 283 para manejo de aborto e interrupção da gestação com feto morto e retido (39,5%), e 72 para tratamento da HPP (10,0%). Ao final do estudo, foi percebido que 84,7% dos casos em que a medicação foi utilizada para HPP, obtiveram eficácia.

O uso de alcaloides do ergot na terceira fase do trabalho de parto reduziu a perda média de sangue (diferença média (MD) -80,52 ml, intervalo de confiança (IC) de 95% -96,39 a -64,65 ml). Foi observado uma diminuição na HPP de pelo menos 500 ml (razão de risco (RR) média 0,52, IC 95% 0,28–0,94). (LIABSUETRAKUL, *et al.*, 2018).

Cabe destacar que, para além dos fármacos na profilaxia da HPP em mulheres, outros métodos como a utilização de tecnologias podem auxiliar nesse processo. Isso ficou evidenciado na revisão sistemática conduzida por Rangel *et al.* (2019), na qual os autores mostraram que as tecnologias de produto e de processo apresentaram evidência alta e moderada confirmada em 61,90% dos 42 artigos analisados, para prevenção e tratamento da

HPP. Além disso, a qualificação de profissionais e aprimoramento da gestão de recursos são indispensáveis no tratamento da HPP (FERREIRA; REYNOLDS, 2021).

Mihretie *et al.* (2023) mostraram que o manejo ativo do terceiro estágio do trabalho (AMTSL) pode ser eficaz na redução da hemorragia pós-parto (HPP). Nesse estudo, buscaram avaliar também se o treinamento estava associado às práticas de AMTSL. Os prestadores de cuidados obstétricos que receberam treinamento tiveram três vezes (OR = 3,56, IC95%, 2,66–4,45) mais chances de praticar manejo ativo do terceiro estágio do trabalho do que os prestadores de cuidados obstétricos que não receberam treinamento. Conseqüentemente, o treinamento e a qualificação profissional auxiliaram no manejo da HPP.

### **Efeitos adversos dos fármacos na HPP**

No estudo de Gallos *et al.* (2018), foi evidenciado que as combinações ergometrina + ocitocina, e misoprostol + ocitocina são as que mais provocam efeitos adversos consideráveis. Nesse estudo, a carbetocina acabou gerando efeitos adversos similares aos causados pela ocitocina. Entretanto, grande parte dos ensaios realizados com a carbetocina, possuíam um tamanho amostral reduzido ou baixa qualidade. Dessa forma, se faz necessário um estudo mais abrangente e com maior qualidade de evidência, realizando uma comparação entre a ocitocina e carbetocina.

Classificações semelhantes foram observadas para a redução da perda de sangue por HPP  $\geq 1.000$  ml (ergometrina + ocitocina: RR 0,77, IC 95% 0,61 a 0,95; carbetocina: RR 0,70, IC 95% 0,38 a 1,28; misoprostol + ocitocina: RR 0,90, 95 % IC 0,72 a 1,14) e a maioria dos desfechos secundários. Ergometrina + ocitocina, e misoprostol + ocitocina tiveram a classificação mais baixa em termos de efeitos colaterais. A carbetocina teve um perfil de efeitos colaterais favorável, semelhante ao da ocitocina. Porém, a análise ficou restrita a estudos de alta qualidade, onde a carbetocina perdeu a classificação e foi comparável à ocitocina. A relação custo-eficácia das estratégias alternativas é inconclusiva e os resultados são afetados tanto pela incerteza, como pela inconsistência nos dados notificados sobre eventos adversos (GALLOS *et al.*, 2018).

Para o parto vaginal, mais especificamente, quando não se assume nenhum evento adverso, a ergometrina + ocitocina é menos dispendiosa e mais eficaz do que todas as estratégias, exceto a carbetocina. A estratégia da carbetocina é mais eficaz e mais cara do que todas as outras estratégias. Ao levar em consideração os eventos adversos, todas as estratégias

de prevenção, exceto a ocitocina, são mais caras e menos eficazes que a carbetocina. Para parto por cesariana, com e sem eventos adversos, a relação custo-eficácia é diferente, mais uma vez devido à incerteza nos dados disponíveis (GALLOS *et al.*, 2018).

Não obstante, a metanálise de Cheema *et al.* (2023) mostrou que houve diminuição de sangramento > 1.000 ml e transfusões sanguíneas em pacientes de risco habitual e alto risco, os quais utilizaram ácido tranexâmico. Apesar de o uso deste fármaco ter elevado o risco de eventos adversos não tromboembólicos, foi mostrado que não se aumentou a incidência de eventos tromboembólicos. Sendo assim, a administração deste fármaco antes da incisão cirúrgica pode ser benéfica para as pacientes.

Outro fármaco que, embora tenha sido comprovado como eficiente na profilaxia da HHP (Koch e Rattman, 2019), mostrou alguns riscos, foi o misoprostol. Na pesquisa de Muhanna *et al.* (2019), os autores mostraram uma maior incidência de tremores e pirexia entre aquelas que receberam misoprostol em comparação com o grupo que fez uso da ocitocina. Com base nisso, o uso desse medicamento deve ser realizado e monitorado em mulheres que sofreram a HPP, para evitar possíveis complicações.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### **Potencialidades e limitações do estudo**

Considera-se como limitações o fato de termos utilizados nesta pesquisa um baixo número amostral, com 11 estudos incluídos. E apesar dos efeitos positivos dos manejos alternativos terem sido demonstrados nessa revisão, estes dados não podem ser generalizados, visto que, a amostra dos estudos variou bastante. Além disso, os estudos incluídos nesta revisão incluíram diferentes tipos de pesquisa (observacionais, revisões e experimentais), o que pode ter influenciado nos resultados encontrados.

Como pontos fortes desse estudo destaca-se o fato de ter sido realizada uma busca abrangente de artigos em diferentes bases de dados e não foi restringido o idioma, além de incluir na análise estudos publicados em revistas com bom Qualis e fator de impacto alto.

### **Conclusão e implicações**

De acordo com os estudos analisados, pôde-se observar que manejos alternativos envolvendo a utilização de fármacos uterotônicos, uso de tecnologias de produtos e de processo, o manejo ativo dos profissionais e a gestão de recursos são manejos alternativos eficazes na profilaxia da HPP. Dessa forma, a revisão atendeu aos objetivos do trabalho.

Acredita-se que os resultados deste estudo são muito úteis, pois fornecem dados importantes sobre novos métodos de tratamento na profilaxia da HPP em substituição da ocitocina. Sugere-se que novos ensaios clínicos e revisões com alto rigor metodológico sejam conduzidos, visando avaliar os mesmos desfechos aqui analisados.

7.

## REFERÊNCIAS

BETTI, T. *et al.* Prevalência dos fatores de risco para hemorragia pós-parto primária em um hospital universitário. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 76, p. e20220134, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **ATA da 9ª reunião extraordinária do CTE/CMED**. Brasília, 06 jul. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/risco-de-desabastecimento/Atada9aReunioExtraordinriaCTECMEDconsolidada.pdf>. Acesso em: 29 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. **Manual de gestão de alto risco [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 692 p. : il. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_gestacao\\_alto\\_risco.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf). Acesso em: 05 nov. 2023.

BRASIL. **Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016**. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 maio de 2016. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2024.

BROWN, D. A review of the PubMed PICO tool: using evidence-based practice in health education. **Health Promotion Practice**, v. 21, n. 4, p. 496-498, 2020.

CHAVES, L. A. *et al.* **Desabastecimento: uma questão de saúde pública global. Sobram problemas, faltam medicamentos**. Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro: Fiocruz/ENSP, 2020. 12 p. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/42974>. Acesso em: 30 dez. 2023.

CHEEMA, H. A. *et al.* Tranexamic acid for the prevention of blood loss after cesarean section: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, p. 101049, 2023.

DAWOUD, M. *et al.* Intravenous tranexamic acid vs. sublingual misoprostol in high-risk women for postpartum haemorrhage following cesarean delivery; a randomised clinical trial. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 23, n. 1, p. 611, 2023.

ERCOLE, F. F. I.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. **Revisão integrativa versus revisão sistemática**. Revista Mineira de Enfermagem, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>. Acesso em: 15 jan. 2024.

FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Febrasgo atualiza sobre dificuldade de aquisição da Ocitocina sintética e sugere plano de contingência**. São Paulo, fevereiro de 2022. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/1421-febrasgo-atualiza-sobre-dificuldade-de-aquisicao-da-ocitocina-sintetica-e-sugere-plano-de-contingencia#:~:text=A%20Federa%C3%A7%C3%A3o%20Brasileira%20das%20Associa%>

C3%A7%C3%B5es,ou%20tempor%C3%A1ria%20de%20sua%20produ%C3%A7%C3%A3.  
Acesso em: 07 nov. 2023.

FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Uma conversa urgente sobre hemorragia pós-parto.** Revista femina, v. 50, número 12, 2022. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/Femina-12-2022-Web.pdf>. Acesso em: 29 out. 2023.

FERREIRA, I.; REYNOLDS, A. O Papel da Ocitocina na Profilaxia da Hemorragia Pós-Parto em Locais com Recursos Limitados. **Acta Médica Portuguesa**, v. 34, n. 12, p. 857-863, 2021.

FREITAS, S. M. *et al.* Hemorragia pós-parto: características, tratamento e prevenção. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR**, v. 37, n. 3, pp.20-25, 2022. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20220207\\_114002.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20220207_114002.pdf). Acesso em: 02 nov. 2023.

FUMERO, S. R. *et al.* Hemorragia posparto primaria: diagnóstico y manejo oportuno. **Revista Médica Sinergia**, v..5, n. 6, 2020.

GALLOS, I. D. *et al.* Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011689.pub3>.

JONES, A. J. *et al.* Preventing postpartum hemorrhage with combined therapy rather than oxytocin alone. **American journal of obstetrics & gynecology MFM**, v. 5, n. 2, p. 100731, 2023.

KOCH, D. M.; RATTMANN, Y. D. Uso do misoprostol no tratamento da hemorragia pós-parto: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2019. Doi: [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2020AO5029](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5029).

KOCH, D. M.; RATTMANN, Y. D. Uso do misoprostol no tratamento da hemorragia pós-parto: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Einstein (São Paulo)**, v. 18, 2019.

LIABSUETRAKUL, T. *et al.* Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, 2018.

MIHRETIE, G. N. *et al.* Active management of the third stage of labour in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. **Plos one**, v. 18, n. 4, p. e0281343, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281343>.

MUHAMMAD, R. *et al.* A prospective study to compare the effectiveness of adjunctive rectal misoprostol or oxytocin titration in the prevention of primary post-partum haemorrhage in at risk patients. **African Health Sciences**, v. 19, n. 1, p. 1517-1524, 2019. Doi: [10,4314/ahs.v19i1,25](https://doi.org/10.4314/ahs.v19i1.25).

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Manual de orientação para o curso de prevenção de manejo obstétrico da hemorragia: Zero Morte Materna por Hemorragia.** Brasília: OPAS, 2018. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34880/9788579671258-por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 30 out. 2023.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica**. Brasília: OPAS, 2018. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34879/9788579671241-por.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 05 nov. 2023.

PAGE, M. J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. e112, 2023.

PBH. Prefeitura Belo Horizonte. **Protocolo Hemorragia Puerperal**. Protocolo pré-natal e puerpério. Belo Horizonte, 2016. Disponível em: <https://prefeitura.pbh.gov.br/sites/default/files/estrutura-de-governo/saude/2018/documentos/publicacoes%20atencao%20saude/hemorragia-puerperal.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2023.

RANGEL, R. *et al.* **Tecnologias de cuidado para prevenção e controle da hemorragia no terceiro estágio do parto: revisão sistemática**. Revista latino-americana de enfermagem, 2019; 27:e3165 DOI: 10.1590/1518-8345.2761.3165. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/YY6sNC4DKxxpgzrXbjm9rVd/?lang=pt#>. Acesso em: 15 jan. 2024.

SILVA, A. *et al.* Tratamento clínico da hemorragia pós-parto: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, e84101623363, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23363>. Acesso em: 18 dez. 2023

TERBLANCHE, N. C. S *et al.* Uterine atony prophylaxis with carbetocin versus oxytocin and the risk of major haemorrhage during caesarean section: A retrospective cohort study. **Anaesthesia and Intensive Care**, p. 0310057X221140128, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1177/0310057X221140128>. Acesso em: 30 dez. 2023.