

O USO DE OCITÓCICOS NA PROFILAXIA DA HEMORRAGIA PÓS- PARTO PRIMÁRIA

*THE USE OF OXYTOCICS IN PROPHYLAXIS
OF PRIMARY POSTPARTUM HEMORRHAGE*

José P. M. Marinho¹

Fábio A. da Silva¹

Beatriz N. de S. Gouveia¹

Bianca G. Valinhas¹

Karen V. G. G. Dieringer¹

Pedro P. R. dos Santos¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Georgia D. da C. Machado ²

² Professora do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A Hemorragia Pós-Parto (HPP) corresponde à excessiva perda de sangue por via vaginal experimentada pela puérpera após o parto. Essa entidade é a principal causa *mortis* materna no mundo, não sendo exclusiva de países subdesenvolvidos. Logo, para prevenção da HPP, o obstetra se alia aos ocitócicos ou uterotônicos que promovem contração uterina a fim de prevenir essa hemorragia.

Objetivos: Avaliar os benefícios do uso de ocitócicos na profilaxia de hemorragia pós-parto, assim como melhor droga de escolha, período e via de administração.

Materiais e Métodos: O trabalho é uma revisão bibliográfica que selecionou artigos de 2010 a 2019 por meio de pesquisa em bases bibliográficas com as palavras “prophylactic”, “oxytocin” e “haemorrhage”, enfatizando 11 revisões sistemáticas presentes na plataforma COCHRANE.

Resultados: Das 11 revisões utilizadas, oito incluíram a ocitocina, nas quais cinco evidenciam benefício na administração para prevenção de HPP. Duas revisões incluem misoprostol, nas quais uma não prevê benefício enquanto que a outra indica o uso, mas privilegia a ocitocina. Metilergometrina e alcaloide de Ergot foram estudados, mas o uso ainda é controverso.

Discussão: A ocitocina é o fármaco mais utilizado e mais eficaz nos estudos para profilaxia de HPP. Nos estudos que não se observou tal benefício, questiona-se as limitações referentes à via e forma de administração escolhida.

Conclusão: O uso de ocitócitos de forma profilática, com destaque para ocitocina, possui efeitos positivos para evitar hemorragia pós-parto primária. Contudo, estudos devem ser conduzidos para determinar melhor via de administração e o período ideal para tal.

Descritores: Ocitócicos; Hemorragia Pós-Parto; Profilaxia.

ABSTRACT

Background: Postpartum Haemorrhage (PPH) correspond to excessive vaginal bleeding experienced by puerperal after birth. This entity is the main cause of maternal *mortis* in the world, not being exclusive of underdeveloped countries. Therefore, for the prevention of PPH, the obstetrician joins the oxytocics or uterotonics that promote uterine contraction in order to prevent this haemorrhage.

Aims: To evaluate the benefits of using oxytocics in the prophylaxis of postpartum haemorrhage, as well as the best drug of choice, period and route of administration.

Materials and Methods: The work is a bibliographical review that selected articles from 2010 to 2019 by means of research on bibliographic bases with the words "prophylactic", "oxytocin" and "haemorrhage", emphasizing 11 systematic reviews present in the COCHRANE platform.

Results: In the 11 reviews used, eight included oxytocin, in which five showed benefit in administration for PPH prevention. Two revisions include misoprostol, in which one does not provide benefit while the other indicates the use, but privileges the oxytocin. Methylergometrine and Ergot alkaloid have been studied, but the use is still controversial.

Discussion: Oxytocin is the most widely used and most effective drug in PPH prophylaxis studies. In studies that did not observe such benefit, the limitations of the way and form of administration chosen are questioned.

Conclusion: The use of oxytocites prophylactically, especially oxytocin, has positive effects to avoid primary postpartum haemorrhage. However, studies should be conducted to determine the best way of administration and the optimal time to do so.

Keywords: Oxytocics, Postpartum Hemorrhage, Prophylaxis.

INTRODUÇÃO

As hemorragias que ocorrem no período pós-parto podem ser classificadas em primária (precoce) ou secundária (tardia), sendo a primária quando ocorre dentro de 24 horas do puerpério e secundária quando o sangramento excessivo incide entre 24 horas e seis a 12 semanas após a expulsão do conceito.¹ A forma primária é definida como a perda de sangue superior 500 ml após o parto vaginal ou superior a 1.000 ml após o parto cesáreo.¹ A definição clínica pode-se acrescer à supracitada a fim de contemplar maior abrangência à mesma, sendo então qualquer perda de sangue que cause instabilidade hemodinâmica também pode ser considerada hemorragia pós-parto.²

Tem-se a estimativa de que 30% dos óbitos maternos de causa obstétrica no mundo sejam devido a essa entidade, com aproximadamente um óbito a cada 150.000 partos.³ A Hemorragia Pós-Parto (HPP) é a principal causa *mortis* materna em todo mundo, tendo uma prevalência global de 6%.² Fato a se destacar é que mortes por complicações do parto não é exclusivo de países subdesenvolvidos, onde, em teoria, teriam menor suporte pré-natal e periparto, visto que 10% e 12% das mortes maternas no Reino Unido e nos Estados Unidos, respectivamente, são oriundos de tais complicações.¹

Algumas condições são fatores de risco para o desenvolvimento desse sangramento puerperal, entre eles destacam-se quadros que levem à hiperdistensão uterina, como a macrosomia fetal; condições que postergam a terceira fase do trabalho de parto (secundamento ou dequitação); multiparidade; episiotomia; hemorragia pós-parto em gestação anterior.^{4,5,6} Isso porque a maioria dos fatores se relacionam com o déficit da manutenção do tono uterino na primeira hora pós-parto, visto que nesse período é essencial que os vasos perpendiculares ao miométrio sofram oclusão mecânica pela musculatura uterina.⁷

Tal fato corrobora para que a hemorragia primária seja a forma mais comum de hemorragia obstétrica, onde aproximadamente 2/3 delas resultam da atonia uterina.² Assim, por depender da contração miometrial, a atonia é tratada inicialmente com compressão uterina bimanual e massagem, sendo seguido por drogas que promovem contração uterina.⁸ Contudo, deve-se ressaltar que esse sangramento pode ocorrer em gestantes sem fatores de risco, assim condutas devem ser preconizadas em todas as gestações a fim de prevenir a hemorragia. Dentre as condutas, a melhor estratégia profilática é a conduta ativa na terceira fase do trabalho de parto, com destaque para a administração de ocitocina.⁹

A ocitocina pertence a um grupo de medicamentos denominados ocitócicos e é a droga de escolha para a prevenção de hemorragia pós-parto porque é tão efetiva quanto os alcaloides Ergot ou prostaglandinas e tem efeitos adversos menores.^{10,11} Esse hormônio age estimulando o segmento superior do útero, proporcionando contração rítmica miometrial, com conseqüente constrição das arteríolas espiraladas e diminuição do sangramento uterino.¹² A via de acesso mais frequentemente utilizada é a intramuscular, na dose de 10UI, imediatamente após o desprendimento do ombro anterior, ou após o nascimento do conceito.¹³

De forma paralela, destaca-se o uso do misoprostol, visto a maior acessibilidade, já que pode ser administrado pelas vias sublingual, oral, vaginal e retal.¹⁴ A ação do misoprostol também consiste em aumentar o tono uterino, reduzindo o sangramento puerperal, contudo os efeitos adversos podem limitar seu uso.⁸

Logo, a hemorragia pós-parto é um tema que carrega importância, visto as graves consequências relacionadas a ela, incluindo a morte materna. Segundo Magann, Evans, Chauhan, Lanneau, Fisk, Morrison⁶, mesmo com devido manejo, aproximadamente 3% dos partos vaginais irão resultar em quadro grave de sangramento pós-parto. Dessa forma, este trabalho propõe discutir os benefícios do uso de ocitócitos nesse contexto profilático, com destaque ao momento e à droga mais correta a ser utilizada, assim como via de administração que podem ser usadas.

OBJETIVOS

Objetivo Primário

Avaliar os benefícios do uso de ocitócitos na profilaxia de hemorragia pós-parto precoce.

Objetivos Secundários

Analisar a melhor escolha profilática medicamentosa dentre os ocitócitos;

Conhecer o melhor momento e via de administração para usar a medicação profilática.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi uma revisão bibliográfica sobre o uso de ocitócitos na profilaxia de hemorragia pós-parto realizada por meio de pesquisa em bases de dados bibliográficas. Para a fundamentação teórica e explanação da problemática, as buscas de artigos para foram realizadas na plataforma PubMed, SciELO e protocolos foram conseguidos na plataforma online do Ministério da Saúde. As buscas de artigos para resultados e discussão foram realizadas na plataforma Cochrane Library. Todos os artigos foram validados com base na Plataforma Sucupira.

Foram selecionados para fundamentação teórica artigos originais indexados preferencialmente no período de 2014 a 2019, entretanto artigos mais antigos foram citados, até mesmo para fins comparativos com trabalhos recentes. Na plataforma Cochrane Library apenas revisões sistemáticas foram selecionadas no período de 2010 a 2019. Ainda como critério de inclusão, apenas artigos escritos em inglês e português foram selecionados, utilizando termos livres. Os termos *prophylactic*; *oxytocin*; *hemorrhage* foram combinados a fim de limitar a pesquisa. Foram encontrados para discussão 12 revisões sistemáticas, contudo uma foi excluída, visto que a data de publicação era abaixo do critério imposto pelo trabalho, tendo similaridade com artigos recentes. Fora o período de publicação, artigos que incorporavam mais variáveis; que não apresentam correlação clínica; que apresentam correlação com comorbidades ou qualquer outra

situação que poderia prejudicar a veracidade dos resultados relacionada com os objetivos de estudo foram excluídos como fonte de dados.

RESULTADOS

Revisão sistemática realizada em 2010, com três ensaios envolvendo 1671 participantes e observou que a administração de ocitocina antes e depois da expulsão da placenta não teve qualquer influência significativa em casos clinicamente importantes como: a incidência de hemorragia pós-parto, taxa de retenção placentária e a duração do terceiro estágio do trabalho de parto. No entanto, o número de estudos disponíveis foi limitado. O único fármaco uterotônico utilizado foi a ocitocina, principalmente através de infusão, portanto sua extrapolação para outras vias de administração deve ser interpretada com cautela. Mais estudos são necessários para examinar outros resultados maternos e neonatais usando abordagens consistentes.¹⁵

Trabalho de revisão sistemática realizado em 2012, que incluiu nove estudos com 1118 mulheres. Foram identificadas quatro comparações, uma delas incluindo seis estudos que randomizaram 394 mulheres, comparando injeção via veia umbilical com solução salina com ocitocina versus injeção pela mesma via com solução salina normal. Além de outras três comparações, cada uma delas incluindo um estudo. A comparação entre a injeção intraumbilical de soro fisiológico mais ocitocina com injeção intraumbilical de soro fisiológico apenas, não houve evidência de diferença em nenhum dos desfechos relevantes relatados, ou seja, o número de mulheres que necessitaram de transfusão sanguínea, a incidência de remoção manual da placenta, perda sanguínea e duração do terceiro estágio do trabalho. Outra relação apresentada foi entre a quantidade total de solução administrada e dose de ocitocina, na qual não houve evidências de diferença entre estudos. As outras três comparações não apresentaram informações relevantes à revisão, visto que as mesmas utilizaram apenas um estudo.¹⁶

Outro grupo de pesquisadores realizou uma revisão, em 2012, de 72 ensaios clínicos randomizados, envolvendo 52.678 mulheres, e foi constatado que o uso de prostaglandina oral ou sublingual (misoprostol) é eficaz na redução de hemorragia grave pós-parto, e conseqüentemente na necessidade de transfusão. Contudo, apresentou-se menos eficiente que a ocitocina, acrescentando, ainda, mais efeitos colaterais indesejados. A análise foi feita de forma que foi comparado o uso profilático de misoprostol com a administração parenteral de prostaglandinas (PGF2alfa e E2) e os resultados encontrados revelam que apesar de efetivo na prevenção de HPP, seu uso preferencial ocorre mediante ausência de ocitocina, uma vez que esta (ocitocina), mostrou-se mais eficiente no processo, podendo ser considerada como fármaco de primeira escolha para profilaxia do HPP.¹⁷

Em 2013 pesquisadores realizaram análise de dados através de dois estudos randomizados (1097 mulheres), e foi observado comparativamente o uso de uterotônicos via oral com a administração de placebo, não havendo diferença significativa entre os resultados, de modo que foi observado: perda de sangue de 500 ml ou mais (razão de risco (RR) 1,45; 95% de intervalo de confiança (IC) de 0,39-5,47, de

dois estudos), contudo no estudo envolvendo uso de metilergometrina oral comparado com fitoterápicos (envolvendo 171 mulheres), houve aumento significativo da concentração de hemoglobina no sangue no dia um pós-parto (MD 0,50 g / dl; IC de 95% 0,11-0,89) em comparação com fitoterapia. Assim, o uso profilático de metilergometrina não apresentou evidências suficientes que apoiem a prática, apresentando também efeitos colaterais indesejados, e os fitoterápicos não mostraram eficácia clara apesar de sua utilização no Japão.¹⁸

Uma revisão sistemática de ensaios randomizados, em 2013, incluiu 78 estudos (59.216 mulheres) sobre o uso do misoprostol para prevenção ou tratamento da hemorragia pós-parto, avaliando sua relação com morbimortalidade materna. Os resultados evidenciaram que o misoprostol parece não aumentar ou reduzir a morbidade grave (excluindo a hiperpirexia) quando usado para prevenir ou tratar a HPP e ainda, não aumentou ou diminuiu a mortalidade materna. No entanto, o misoprostol está associado a um risco aumentado de pirexia, particularmente em dosagens de $\geq 600 \mu\text{g}$. Neste contexto, os resultados desta revisão apoiam o uso de menor dose eficaz.¹⁹

A partir de dez ensaios clínicos randomizados com 4052 participantes, foi realizado em 2014 uma revisão sistemática onde quatro destes ensaios, com o total de 1881 participantes, compararam o uso de misoprostol na dose de 600 a 1000 mcg com associação de uterotônicos adicionais, porém não resultou em benefício para os desfechos do estudo. Outra análise realizada foi de dois ensaios clínicos randomizados com 1787 participantes, nos quais compararam o uso de 800 mcg de misoprostol sublingual versus a infusão de ocitocina como o tratamento primário de HPP, sendo que um estudo incluiu mulheres que receberam uterotônicos profiláticos e o outro não. Desfechos primários não foram diferenciados nos dois grupos, mas foi possível observar que mulheres que receberam misoprostol sublingual foram mais propensas a terem maior perda sanguínea em relação às outras mulheres que receberam ocitocina.²⁰

Uma revisão realizada em 2016, incluiu um único ensaio randomizado aplicado em quatro distritos rurais em Gana que randomizaram 28 comunidades oficiais de saúde (CHOs) (servindo 2404 gestantes potencialmente elegíveis) para o grupo de intervenção e 26 CHOs (3515 gestantes potencialmente elegíveis) para o grupo controle. É incerto se a ocitocina administrada por um CHO em ambientes não hospitalares em comparação com um grupo controle reduz a incidência de hemorragia pós-parto, morbidade materna grave ou mortes maternas. No entanto, provavelmente diminui a incidência de hemorragia pós-parto (independente de como é definido). Houve pouca ou nenhuma diferença entre os grupos ocitocina e controle em um número de desfechos secundários, tais como: as taxas de transferência ou encaminhamentos para serviços de saúde, natimortos, dificuldade em respirar ao nascer, mortes neonatais e reanimação infantil. Não houve casos de uso de ocitocina durante o trabalho de parto, lesão por agulha ou qualquer outro evento adverso ou evento prejudicial imprevisto.²¹

É incerto se a administração de ocitocina por agentes de saúde comunitários sem habilidades de obstetrícia administradas fora de locais com instalação apropriada, em comparação com um grupo controle, reduz a incidência de hemorragia pós-parto grave, doença materna grave ou morte comparado com um

grupo de controle. No entanto, a ocitocina provavelmente diminui a incidência de hemorragia pós-parto (> 500 mL).

Mais estudos randomizados controlados de alta qualidade são urgentemente necessários para avaliar os efeitos do uso de ocitocina em dispositivos de injeção pré-carregados ou outros novos sistemas de administração de PPH grave. Da mesma forma, estudos futuros devem considerar outros resultados importantes como possíveis eventos de aceitabilidade da intervenção para mães e outras partes interessadas da comunidade.

Uma meta-análise publicada em 2018 incluiu 196 estudos (135.559 mulheres) e teve como objetivo identificar o(s) agente(s) uterotônico(s) mais eficaz(es) para prevenir a Hemorragia Pós-Parto com o mínimo de efeitos colaterais e gerar uma classificação de acordo com a eficácia e perfil de efeitos colaterais. Todos os agentes foram eficazes para prevenir a HPP quando comparados com placebo ou nenhum tratamento. A combinação de Ergometrina mais Ocitocina, combinação de Misoprostol com Ocitocina e a Carbetocina parecem favorecer efeitos desejáveis adicionais em comparação com a ocitocina padrão atual. Os dois regimes de combinação, no entanto, estão associados a efeitos colaterais significativos, enquanto a Carbetocina pode ser tão eficaz quanto a ocitocina sem um aumento nos efeitos colaterais.²²

Ainda neste ano, foi realizada uma revisão com objetivo de determinar a eficácia e segurança do uso profilático de alcaloides do Ergot (ergotamina) na terceira etapa do trabalho de parto em comparação com a não utilização de agente uterotônico, para a prevenção da HPP. Observou-se que injeções profiláticas IM ou IV de alcaloides do Ergot podem ser eficazes na redução da perda de sangue, reduzindo a HPP e aumentando a hemoglobina materna. Os alcaloides do Ergot podem também diminuir o uso de uterotônicos terapêuticos, mas promove a elevação da pressão arterial e a dor pós-parto. Faltam evidências sobre os efeitos dos alcalóides do Ergot na HPP grave e na remoção ou retirada manual da placenta, e ainda evidências sobre sua administração por via oral.²³

Outro trabalho, em 2018, analisou três estudos com 1306 mulheres comparando a ocitocina administrada por via intramuscular versus intravenosa logo após o nascimento do bebê. Apenas um estudo relatou hemorragia pós-parto (perda de sangue igual ou superior a 1000 mL) e não mostrou diferença clara entre os grupos de ocitocina intramuscular e intravenosa (evidência de qualidade muito baixa). Em um estudo, nenhuma mulher de ambos os grupos analisados necessitou de histerectomia (evidência de qualidade muito baixa) e outro estudo uma mulher em cada grupo recebeu uma transfusão de sangue (evidência de qualidade muito baixa). Outros desfechos importantes (mortalidade materna, hipotensão, insatisfação materna com a intervenção e icterícia neonatal) não foram relatados por nenhum dos estudos incluídos. Não houve diferenças claras entre grupos para outros desfechos secundários relatados (hemorragia pós-parto de 500 mL ou superior, de uterotônicos adicionais, retenção de placenta ou remoção manual da placenta, ou duração do terceiro estágio maior que 30 minutos).²⁴

Os achados dos três estudos incluídos não mostraram claramente qual método de administração de ocitocina era melhor para a mãe ou o bebê e mais pesquisas são necessárias para responder a essa pergunta.

Houve apenas um pequeno número de estudos incluídos e os desfechos importantes não ocorreram com muita frequência, por isso não houve evidência para decidir se a ocitocina intramuscular ou intravenosa é mais eficaz e segura para as mulheres na terceira fase do trabalho de parto.²⁴

Estudo realizado no presente ano (2019) tinha como objetivo determinar a eficácia da ocitocina profilática para prevenir a HPP e outros desfechos maternos adversos no terceiro estágio do trabalho de parto. Os autores concluíram que a ocitocina profilática comparada com a ausência de uterotônicos pode reduzir a perda de sangue e a necessidade de uterotônicos adicionais. O efeito da ocitocina, em comparação com os alcalóides do Ergot, é incerto em relação à perda de sangue, à necessidade de uterotônicos adicionais e à transfusão de sangue.²⁵

DISCUSSÃO

Os trabalhos empregados nesse estudo compararam não apenas a influência de diferentes uterotônicos sobre possíveis desfechos maternos no pós-parto, mas também vias de administração empregadas e possíveis momentos para administração.

Com relação ao fármaco empregado, a ocitocina vem sendo principal alvo de estudos, seja em trabalhos apenas com ela ou comparativos com outros uterotônicos e/ou placebo. Dessa forma, em 2010, uma revisão já reunia trabalhos com o uso da ocitocina, contudo esses estudos não conseguiram demonstrar a ação desse fármaco na redução da HPP, visto limitações apresentadas, como via de administração.¹⁵ Corroborando com esta, em 2012, uma nova revisão utilizou ocitocina e não observou vantagem frente ao placebo na redução de desfechos indesejáveis maternos pós-parto. Contudo, a análise de ambos os estudos deve ser com cautela, visto que as vias de administração são limitadas e, na da última revisão, foi aplicada apenas injeção intraumbilical.¹⁶

Revisões sistemáticas foram realizadas a fim de englobar mais pacientes, mais fármacos e vias de administração. Ainda em 2012, benefício do uso do Misoprostol foi evidenciado, contudo enfatiza a preferência pela ocitocina na prevenção de HPP, visto sua maior eficácia.¹⁷ Assim, essa revisão já contrasta com o que vinha sendo apresentado. Essa preferência do uso da ocitocina ao misoprostol foi corroborada com trabalhos seguintes, visto que se pode observar que o misoprostol, em uma revisão sistemática posterior, não apresentou efeito positivo para evitar HPP e ainda, em determinada dose, poderia causar hiperexia.¹⁹ Numa outra revisão subsequente, não se observou esse efeito de hiperexia, contudo mulheres com esse fármaco tiveram maior perda sanguínea quando comparadas às que foram administradas ocitocina.²⁰ Assim, essas revisões enfatizaram o benefício da ocitocina frente o misoprostol.

Outros fármacos e associações foram empregados em revisões sistemáticas a fim de determinar melhor protocolo profilático. Observou-se que a ocitocina associada a outros uterotônicos teve maiores efeitos desejáveis e indesejáveis nas puérperas quando comparada à administração da Carbetocina, sendo uma droga que pode ser alvo de estudos futuros para ser alternativa na profilaxia da HPP.²² Alcaloides Ergot foram utilizados e constatou-se benefícios de seu uso intramuscular e intravenoso para prevenção de

hemorragia pós-parto, contudo possui efeitos indesejáveis como aumento de dor na puérpera e precisa de maiores estudos para avaliar sua administração oral, sendo assim ainda não é usado em preferência à ocitocina.²³ Metilergometrina e fitoterapia também estão sendo alvos de pesquisa, entretanto não possuem evidências suficientes para basear o uso.¹⁸

Dentre os trabalhos mais recentes, alguns pesquisadores não conseguiram replicar esse benefício da ocitocina, contudo essa revisão utilizou dados em comunidades nas quais a administração desse fármaco foi realizada por agentes de saúde comunitários sem habilidades de obstetrícia e fora de locais com instalação apropriada. Logo, esses dados devem ser analisados com cautela e não inferem a real ação da ocitocina na profilaxia da hemorragia pós-parto.²¹ Ação essa que é constatada por outro grupo de pesquisa, visto que conseguiram comprovar que o uso da ocitocina na prevenção da HPP, comparada à ausência de uterotônicos e, esse uso, ainda garante que não se use uterotônicos adicionais de forma desnecessária.²⁵

Ao observar a via de administração, revisão recente confrontou administração intramuscular e intravenosa e não foi possível estabelecer qual das duas projetam maiores benefícios na prevenção da HPP. Tal revisão empregou apenas na terceira fase do trabalho de parto, sendo então necessário mais estudos para determinar via de administração e período ideal de administração.²⁴

CONCLUSÃO

O uso de ocitócitos de forma profilática possui efeitos positivos para evitar desfechos indesejáveis maternos no pós-parto, principalmente a hemorragia pós-parto primária. Dentre os fármacos dessa classe, a ocitocina apresenta destaque no papel supracitado, quando comparada com outros fármacos, associações farmacológicas e ausência de intervenção medicamentosa. Entretanto, mais estudos são necessários a fim de sanar algumas lacunas, principalmente com relação à melhor via de administração da ocitocina e os diversos períodos possíveis em que ela tem potencial de exercer ação profilática.

REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 1039-47.
2. Purwosunu Y, Sarkoen W, Arulkumaran S, Segnitz J. Control of postpartum hemorrhage using vacuum-induced uterine tamponade. *Obstet Gynecol.* 2016; 128(1): 33-36.
3. Devine PC. Obstetric hemorrhage. *Semin Perinatol.* 2009; 33:76- 81.
4. Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48:15-8.
5. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard

- (> or = 500 mL) and severe (> or = 1000 mL) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115:166-72.
6. Magann EF, Evans S, Chauhan SP, Lanneau G, Fisk AD, Morrison JC. The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2005; 105:290-3.
 7. Baggieri RAB, Vicente GS, Santos JA, Cabalero MHC, Barbosa HM, Santos RS, Baggieri RAA, Baggieri RFA, Trindade CR, Chambo Filho A. Hemorragia pós-parto: prevenção e tratamento. *Arq Med Hosp Fac Ciênc Med Santa Casa São Paulo*. 2011; 56(2):96-101.
 8. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(1) DOI: 10.1002/14651858.CD003249.pub2.
 9. Jackson KW Jr, Allbert JR, Schemmer GK, Elliot M, Humphrey A, Taylor J. A randomized controlled trial comparing oxytocin administration before and after placental delivery in the prevention of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:873-7.
 10. Elbourne DR, Prendiville WJ, Carroli G, Wood J, McDonald S. Prophylactic use of oxytocin in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD001808.
 11. Gulmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1):CD000494.
 12. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG* 2003; 110(suppl 20):46-51.
 13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher/ Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde, Área Técnica da Mulher. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001. 199 p.: il.
 14. Hofmeyr GJ, Walraven G, Gulmezoglu AM, Maholwana B, Alfirevic Z, Villar J. Misoprostol to treat postpartum haemorrhage: a systematic review. *BJOG*. 2005; 112:547-53.
 15. Soltani H, Hutchon DR, Poulouse TA. Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD006173. DOI: 10.1002/14651858.CD006173.pub2.
 16. Mori R, Nardin JM, Yamamoto N, Carroli G, Weeks A. Umbilical vein injection for the routine management of third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD006176. DOI: 10.1002/14651858.CD006176.pub2.
 17. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 8. Art. No.: CD000494. DOI: 10.1002/14651858.CD000494.pub4.

18. Yaju Y, Kataoka Y, Eto H, Horiuchi S, Mori R. Prophylactic interventions after delivery of placenta for reducing bleeding during the postnatal period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD009328. DOI: 10.1002/14651858.CD009328.pub2
19. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD008982. DOI: 10.1002/14651858.CD008982.pub2.
20. Mousa HA, Blum J, Abou El, Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD003249. DOI: 10.1002/14651858.CD003249.pub3.
21. Pantoja T, Abalos E, Chapman E, Vera C, SerranoVP. Oxytocin for preventing postpartum haemorrhage (PPH) in non-facility birth settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art.No.: CD011491.DOI: 10.1002/14651858.CD011491.pub2.
22. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, Williams MJ, Diaz V, Pasquale J, Chamillard M, Widmer M, Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Althabe F, Gülmezoglu AM, Vogel JP, Oladapo OT, Coomarasamy A. Uterotonic agentes for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD011689. DOI: 10.1002/14651858.CD011689.pub3.
23. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of Ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD005456. DOI: 10.1002/14651858.CD005456.pub3.
24. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 9. Art. No.: CD009332. DOI: 10.1002/14651858.CD009332.pub3.
25. Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. Art. No.: CD001808. DOI: 10.1002/14651858.CD001808.pub3.