



## Misoprostol na hemorragia pós-parto: salvando vidas

Lenita Wannmacher\*

### Resumo

O uso de misoprostol em indicações obstétricas tem sido alvo de debate e controvérsia no decorrer da última década. Um peso importante nessa discussão é a afirmativa de que ocorre uma morte materna a cada 4 minutos em todo o mundo, sobretudo em zonas mais desprotegidas, onde predominam partos domiciliares e inexistem adequados recursos médicos. Dentre as causas de mortalidade, salienta-se a hemorragia pós-parto (HPP). Razões de ordem social e ética se confrontam com evidências quando essas apontam ser ocitocina superior a misoprostol. O pragmatismo clama por soluções viáveis no contexto de pobreza e desinformação, enquanto as evidências científicas, provenientes de amplos estudos, apontam no sentido de maiores eficácia e segurança, necessárias às tomadas de decisão. Analisando alguns dos estudos publicados, opta-se por considerar misoprostol uma alternativa à ocitocina na prevenção de HPP, quando a última não está disponível ou não pode ser administrada com segurança. Nesse contexto, a favor de misoprostol advogam potencial uterotônico, razoável segurança, maior conveniência de uso e custo-efetividade favorável. No tratamento de HPP por atonia uterina as evidências suportam o uso de ocitocina, só considerando misoprostol como tratamento em locais onde o uso daquela não é viável ou quando o sangramento persistir a despeito de seu emprego.

### Introdução

A hemorragia pós-parto (HPP) é comumente definida como uma perda de 500 ml de sangue ou mais no período de 24 horas após o parto. A HPP é a principal causa de mortalidade materna em países de baixa renda e a causa primária de quase um quarto de todas as mortes maternas no nível global. A maioria das mortes resultantes da HPP ocorre durante as primeiras 24 horas após o parto: a maioria dessas mortes poderia ser evitada por meio do uso de uterotônicos profiláticos durante a terceira fase do parto e através da gestão adequada em tempo hábil.<sup>1</sup>

Assim, o objetivo primário da prevenção e tratamento de PPH é reduzir o número de mortes maternas.

Misoprostol, uterotônico análogo de prostaglandina E1, tem sido amplamente avaliado quanto a seus usos em obstetria. Na última década, a Organização Mundial da Saúde (OMS) discutiu sua indicação em sucessivos momentos. Em 2003, não considerou sua inclusão na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais por haver limitado registro do fármaco para indicações obstétricas em diferentes países.<sup>2</sup> Subsequentemente, ele foi incorporado a essa Lista: sob forma de comprimido vaginal de 25 µg para amolecimento do colo uterino e indução do trabalho de parto, em locais com recursos para contornar eventual hipermotilidade uterina (2005)<sup>3</sup>; como comprimidos de

200 µg em associação com mifepristona para indicação médica de interrupção da gravidez no primeiro trimestre (até nove semanas) (2005)<sup>3</sup>; como comprimidos de 200 µg isoladamente para manejo de aborto incompleto ou abortamento espontâneo (2009)<sup>4</sup>; e como comprimidos de 200 µg para prevenção e tratamento de hemorragia pós-parto (HPP) “onde ocitocina não estiver disponível ou não puder ser usada com segurança” (2011)<sup>5</sup>. Em 2013, o Comitê de Expertos que elaborou a 18ª Lista Modelo de Medicamentos Essenciais (EML) da OMS excluiu misoprostol para tratamento de HPP.<sup>6</sup> Os argumentos contrários à inclusão basearam-se “na evidência de que misoprostol é inferior à ocitocina quando há importante perda sanguínea e na suposição de que seu uso no tratamento de HPP pode retardar os esforços para que ocitocina esteja mais disponível para aquela indicação”.

Apesar de acompanhar-se de muita controvérsia e bastante resistência, sobretudo no que se referiu a abortamento médico e hemorragia pós-parto, o processo avançou, pois preponderaram considerações de ordem social e humanitária (especialmente para populações mais carentes) sobre os rígidos critérios de eficácia e segurança que sempre permeiam as decisões na seleção de medicamentos essenciais. Em 2015, a 19ª Lista Modelo da OMS incluiu misoprostol para todas as indicações precedentes, reforçando que esse fármaco tem indicação no tratamen-

\* Lenita Wannmacher é Médica pela UFRGS, Mestre em Medicina: Área de Concentração em Nefrologia pela UFRGS. Foi professora de Farmacologia Clínica na UFRGS e na Faculdade de Medicina da UPF, Passo Fundo, RS. Currículo completo disponível em: <<http://lattes.cnpq.br/0585576657219394>>

to de HPP quando ocitocina não está disponível ou não pode ser usada com segurança, e manteve sua indicação para prevenção de HPP, pois nenhuma nova evidência sustentou sua exclusão.<sup>7</sup>

A prevalência de HPP ( $\geq 500$  ml de perda sanguínea) e de grave HPP ( $\geq 1000$  ml de perda sanguínea) é de aproximadamente 6% e 1,86% em todos os partos, respectivamente, com ampla variação em diferentes regiões do mundo.<sup>8</sup>

Calcula-se que uma mulher morra a cada 4 minutos de HPP, principalmente em países da África e Ásia.<sup>9</sup>

No Brasil, a HPP não representa a principal causa de morte materna, mas pode ocorrer em regiões menos favorecidas e mesmo em hospitais, onde médicos e equipe de saúde não estejam preparados para procedimentos de urgências e emergências obstétricas.<sup>10</sup>

Em 2010, aproximadamente 287.000 mulheres morreram no mundo em decorrência de causas relacionadas à gravidez, mostrando um declínio de 47% desde 1990. Apesar disso, muitas mortes ainda ocorrem em associação a HPP e pré-eclâmpsia/eclâmpsia, devido a deficiências em políticas e práticas. Levantamento feito em programas nacionais de 37 países, concluiu que na maioria – mesmo nos que tinham adequadas políticas de saúde – havia ausência de fornecimento regular de misoprostol (somente em 27% dos países), ao contrário de ocitocina (89% dos países), insuficiente treinamento de parteiras e limitação de indicadores de saúde materna, impedindo esforços para escalar programas nacionais de prevenção daquelas causas de morte materna.<sup>11</sup>

Revisão de 18 programas nacionais de base comunitária na prevenção de HPP identificou que a distribuição de comprimidos de misoprostol – feita por agentes comunitários de saúde durante visitas domiciliares, para autoadministração oral no final da gravidez ou ao nascimento – atingiu maior cobertura, mostrou-se segura e teve baixo índice de administração do medicamento antes ou intraparto.<sup>12</sup>

Outro estudo<sup>13</sup> avaliou o efeito da distribuição de 600  $\mu\text{g}$  de misoprostol (três comprimidos de 200  $\mu\text{g}$  em embalagem única) a mulheres no final da gestação em comunidades rurais de Ghana sobre a redução de HPP. Mil doses (3000 comprimidos, 200  $\mu\text{g}$  cada) foram distribuídas. Das gestantes que usaram misoprostol, 99% o fizeram corretamente. As que tiveram partos em hospital devolveram os comprimidos às parteiras.

O manejo ativo do terceiro estágio do parto como intervenção clínica de rotina reduz o número de mulheres com HPP grave.<sup>14</sup> O procedimento inclui uso de uterotônicos, clameamento precoce do cordão umbi-

linal, tração controlada do cordão umbilical clameado e esforços ativos para liberar a placenta após o parto. Os uterotônicos injetáveis com eficácia comprovada na HPP grave são ocitocina, alcaloides do ergot (ergometrina), prostaglandinas e, mais recentemente, carbetocina, agonista de ocitocina de longa ação. Porém, ocitocina apresenta como desvantagens necessidade de infusão intravenosa, refrigeração da solução, monitoramento por atendentes qualificadas e transporte para ambiente hospitalar, condições muitas vezes inexistentes em comunidades pobres. Nessas condições, misoprostol – com comprovada eficácia uterotônica, seguro em doses menores, de baixo custo, fácil administração por vias oral e sublingual e estável à temperatura ambiente – pode ser uma alternativa à ocitocina no manejo do terceiro estágio do parto.<sup>15</sup>

Por essas características, misoprostol constitui-se em vantagem do ponto de vista de saúde pública quando comparado a medicamentos injetáveis, e pode ser facilmente distribuído em âmbito comunitário.

## Evidências comparativas entre misoprostol e ocitocina ou outros uterotônicos na HPP

### Quanto à eficácia

#### Misoprostol versus ocitocina em prevenção de HPP

O uso de uterotônicos para a prevenção da HPP durante a terceira fase do parto é recomendado para todos os partos, sendo ocitocina (10 UI, IV/IM) o fármaco uterotônico mais recomendado. Em situações nas quais não há ocitocina disponível, é recomendado o uso de outros uterotônicos injetáveis (ergometrina/metilergometrina ou ocitocina/ergometrina em doses fixas) ou misoprostol oral (600  $\mu\text{g}$ ).<sup>1</sup>

Ensaio clínico randomizado ( $n=622$ )<sup>16</sup> comparou misoprostol oral (400  $\mu\text{g}$ ) com ocitocina IV (5 U) na prevenção de HPP em âmbito hospitalar. Não houve diferença significativa nos dois grupos em relação à queda do hematócrito (3,4% vs. 3,7% com ocitocina e misoprostol, respectivamente;  $P=0,98$ ). Ocitocina adicional foi mais necessária no grupo do misoprostol (51% vs. 40,5%,  $P=0,01$ ).

Em outro ensaio clínico,<sup>17</sup> compararam-se 600  $\mu\text{g}$  de misoprostol sublingual *versus* 10 IU de ocitocina intravenosa, administrados imediatamente após o parto vaginal e hospitalar de cem parturientes com baixo risco de HPP. Os desfechos de perda sanguínea, queda de hemoglobina e duração do terceiro estágio do parto favoreceram significativamente ocitocina. Não houve diferenças significativas em relação a efeitos adversos.<sup>1</sup>

Ensaio clínico controlado e duplo-cego<sup>18</sup> randomizou 400 gestantes em parto vaginal para receber 20 UI (2 ml) de ocitocina em 1000 ml de solução de Ringer + dois comprimidos de placebo ou 400 µg de misoprostol oral (dois comprimidos) + 2 ml de solução salina em 1000 ml de solução de Ringer. A quantidade de perda sanguínea foi maior no grupo da ocitocina comparativamente ao do misoprostol. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a hematócrito e hemoglobina. As pacientes do grupo ocitocina necessitaram mais de ocitocina adicional. A necessidade de transfusões sanguíneas foi de 0,5% e 2% nas pacientes que receberam ocitocina e misoprostol, respectivamente, sem significância estatística. Observou-se maior incidência de febre com misoprostol, mas tremores e sintomas gastrointestinais foram similares nos dois grupos. Os autores consideram ser misoprostol uma alternativa viável em locais de baixos recursos de saúde, pois tem fácil administração, é custo-efetivo e seus efeitos adversos são autolimitados.

Ensaio clínico randomizado (n=248 gestantes no terceiro estágio do parto)<sup>19</sup> comparou misoprostol oral, retal e vaginal a não tratamento (somente clameamento precoce do cordão umbilical e tração controlada do cordão) na prevenção de HPP. Não houve diferença estatisticamente significativa de hematócrito e hemoglobina entre os grupos. A duração média do terceiro período do parto foi menor nas pacientes que receberam misoprostol oral e vaginal. Tremor foi observado em 11 mulheres, e as diferenças não foram significativas entre os grupos.

Outros uterotônicos – como ocitocina intramuscular e carbetocina – podem ser usados em prevenção de HPP. Carbetocina<sup>20</sup> mostrou-se tão eficaz quanto ocitocina e sintometrina, mas com menos efeitos adversos do que a primeira, podendo ser uma alternativa na prevenção de HPP.

Ácido tranexâmico, agente antifibrinolítico, foi considerado promissor em prevenção e tratamento de PPH após parto vaginal ou cesáreo. Entretanto, há insuficiente evidência que comprove sua eficácia e a relação risco-benefício nessa indicação.<sup>21</sup> Revisão Cochrane endossa os achados e expressa a mesma opinião do estudo anterior.<sup>22</sup>

### Misoprostol versus ocitocina em tratamento de HPP

As recomendações clínicas da OMS para tratamento de hemorragia pós-parto (HPP) assim se expressam: “Ocitocina intravenosa isoladamente é o uterotônico recomendado para tratamento de HPP; ergometrina IV, ocitocina/ergometrina em dose fixa ou misoprostol sublingual (800 µg) podem ser usados quando ocitocina estiver indisponível ou se o sangramento não for responsivo à ocitocina”<sup>1</sup>

Revisão Cochrane<sup>23</sup> de 10 ensaios clínicos randomizados (4052 participantes) avaliou eficácia e segurança de misoprostol usado no tratamento de HPP primária. Em quatro desses estudos (1.881 participantes), compararam-se misoprostol (600 a 1000 µg) e placebo, dados em adição a uterotônicos convencionais. O uso simultâneo de misoprostol com outros uterotônicos não conferiu benefício adicional em mortalidade materna, morbidade grave, admissão em setor de cuidado intensivo ou histerectomia. Dois estudos (1.787 participantes) compararam misoprostol sublingual (800 µg) à infusão de ocitocina, usados após uterotônicos profiláticos, não mostrando diferença entre os grupos sobre os desfechos primários, embora as mulheres sob uso de misoprostol tivessem maior propensão a ter perda sanguínea adicional de ao menos 1000 ml, vômito e calafrios. Comparada a misoprostol, a infusão isolada de ocitocina foi mais eficaz e causou menos efeitos adversos no tratamento de HPP primária.

Em estudo duplo-cego de não inferioridade (n=9.348 mulheres não expostas a ocitocina profilática),<sup>24</sup> 978 (10%) pacientes tiveram HPP primária e receberam randomicamente 800 µg de misoprostol (n=488) ou 40 IU de ocitocina intravenosa (n=490). A cessação da hemorragia em 20 minutos ocorreu em 440 (90%) das mulheres em uso de misoprostol e em 468 (96%) das que receberam ocitocina (RR=0,94; IC95%: 0,91-0,98). Perda adicional de sangue (300 ml ou mais) ocorreu predominantemente nas que receberam misoprostol (30% vs. 17%; RR=1,78; IC95%: 1,40-2,26). Tremores e febre foram significativamente mais comuns com uso de misoprostol. Nenhuma mulher morreu ou necessitou histerectomia.

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico<sup>25</sup> comparou misoprostol sublingual (600 µg) a placebo quando o diagnóstico de HPP por atonia uterina foi feito em mulheres que usaram preventivamente uterotônicos. Não houve diferença significativa de efeito entre misoprostol e placebo, tendo o primeiro ocasionado tremores e elevação de temperatura. Esse ensaio não consubstancia o uso de misoprostol no tratamento de HPP, após a administração preventiva de uterotônicos convencionais.

Ampla revisão da literatura,<sup>26</sup> envolvendo todas as publicações em periódicos e dados não publicados apresentados em congressos científicos antes de 2007, não embasa o uso de misoprostol em tratamento de HPP. Porém, como a hemorragia continua sendo importante causa global de morte materna, misoprostol oral ou sublingual em dose única de 600 µg constitui alternativa possível para esse tratamento em locais onde o uso de ocitocina não é viável.

Embora ocitocina seja o medicamento de eleição no tratamento de HPP, outros uterotônicos também têm sido

cogitados, principalmente quando atonia uterina é a causa de HPP. Entre os agentes de segunda linha se destacam metilergonovina e carboprost. Em uma coorte,<sup>27</sup> 870 (65,2%) mulheres receberam metilergonovina e 465 (34,8%) receberam carboprost devido a atonia uterina refratária. O risco de morbidade associada à hemorragia foi maior no grupo que recebeu carboprost (RR: 1,7; IC95%: 1,2 a 2,6). Em face desse resultado, metilergonovina foi considerada mais efetiva como uterotônico de segunda linha.

Até o momento se sustentam as evidências de maior eficácia de ocitocina no tratamento de primeira linha de HPP.

## Quanto à segurança

Revisão Cochrane de 78 estudos (59.216 mulheres)<sup>28</sup> não encontrou diferença estatisticamente significativa na mortalidade materna para misoprostol quando comparado a controles em geral (31 estudos; 11 *versus* 4 mortes; RR: 2,08; IC95%: 0,82 a 5,28). Comparativamente a placebo (10 estudos; 6 *versus* 1; RR: 2,70; IC95%: 0,72 a 10,11); ou *versus* outros uterotônicos (21 estudos; 5 *versus* 3; RR: 1,54; CI95%: 0,40 a 5,92). As 11 mortes atribuídas a misoprostol ocorreram com doses  $\geq$  600  $\mu$ g. Misoprostol não pareceu aumentar ou diminuir morbidade grave (excluindo hiperpirexia, que ocorreu com doses iguais ou superiores a 600  $\mu$ g) quando usado em prevenção ou tratamento de HPP. Também não aumentou ou diminuiu mortalidade. Como é geralmente usado profilaticamente em mulheres saudáveis, a ênfase é evitar efeitos adversos com o uso das menores doses eficazes. O monitoramento dos efeitos adversos é essencial.

## Quanto à conveniência

Em termos de saúde pública, principalmente em locais com poucos recursos, misoprostol apresenta as seguintes vantagens, em comparação com ocitocina: pode ser administrado por vias de fácil acesso (oral, sublingual e retal), não necessita de refrigeração, pode ser autoadministrado ou administrado por atendentes em partos domiciliares e tem efeitos adversos contornáveis com uso de menores doses. Constitui alternativa preferível em prevenção de HPP, mas também pode ser usado no tratamento de HPP quando ocitocina não for disponível.

No uso hospitalar de 400  $\mu$ g de misoprostol sublingual durante o manejo do terceiro estágio de parto vaginal em 1.103 mulheres, não houve diferença significativa em comparação ao placebo na perda de sangue de 500 ml na primeira hora (4% vs. 6,3%; RR=0,64; IC95%: 0,38-1,07). Calafrios e pirexia ocorreram mais frequentemente no grupo do misoprostol. Nenhuma morte ocorreu. Logo,

essa dose não confere benefício consistente e ainda acarreta efeitos adversos.<sup>29</sup>

Por isso a dose preconizada para a prevenção de HPP costuma ser de 600  $\mu$ g.

Quanto à via, mais frequentemente se usam as administrações sublingual e oral, a primeira tendo a vantagem de menor latência de efeito. A comparação entre 400  $\mu$ g de misoprostol por via retal e 20 UI de ocitocina em 1000 ml de solução fisiológica para infusão intravenosa não evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto a perda sanguínea, hematócrito, incidência de HPP grave, duração do terceiro estágio do parto e incidência de efeitos adversos (náusea, vômito, diarreia, tremor e cefaleia). Nesse pequeno estudo (n=100), misoprostol retal foi tão eficaz e seguro quanto ocitocina.<sup>30</sup>

Já ocitocina, considerada como padrão ouro no tratamento de HPP em ambiente hospitalar de qualidade, requer refrigeração, administração por infusão intravenosa, atendimento por pessoal qualificado e maior dispêndio de recursos.

## Quanto ao custo

Análise econômica (simulação Monte Carlo)<sup>31</sup> comparou a custo-efetividade da distribuição comunitária de misoprostol para prevenção de HPP com a do tratamento de HPP com misoprostol em mulheres que tiveram parto domiciliar em zona rural da Índia. O modelo considerou mortalidade e anemia atribuída à HPP em três cenários (10.000 mulheres): 1) manejo usual; 2) manejo usual mais 800  $\mu$ g de misoprostol sublingual para tratamento de HPP; 3) manejo usual mais 600  $\mu$ g de misoprostol para prevenção de HPP. O modelo incluiu o preço do medicamento, o treinamento das atendentes e o transporte das mulheres que não responderam ao misoprostol. Nos cenários 2 e 3, misoprostol diminuiu a mortalidade em 70% e 81%, respectivamente. Ambas as intervenções foram mais eficazes do que o atendimento usual. O aumento de custo nos cenários 2 e 3 foi de 6% e 35%, respectivamente. A correspondência no incremento de custo calculado por DALY (perda de um ano de vida saudável) foi estimado em 6 e 170 dólares, respectivamente. Assim, a estratégia de tratamento se mostrou mais eficiente.

Outra análise de custo-efetividade<sup>32</sup> modelou duas coortes hipotéticas de 10.000 mulheres que deram à luz, auxiliadas por atendentes de parto: uma sob tratamento usual (paciente enviada a hospital após perda sanguínea  $>$  ou=500 ml); a outra, com atendentes treinadas a reconhecer HPP e a administrar 1000  $\mu$ g de misoprostol após perda sanguínea  $>$  ou=500 ml. A administração de misoprostol



poderia evitar 1.647 casos de HPP grave e economizar 115.335 dólares em custos de transporte, terapia intravenosa e transfusões por 10.000 nascimentos. Assim, a administração preventiva de misoprostol tem o potencial de melhorar a saúde das mães e economizar dinheiro em setores de poucos recursos. Treinar adequadamente as atendentes de parto é uma estratégia a ser considerada.

### Recomendações contemporâneas referentes ao manejo da hemorragia pós-parto

- Ocitocina é considerada como o medicamento de mais eficácia e segurança no manejo de HPP.

- Misoprostol é alternativa adequada na prevenção de HPP, em locais em que ocitocina não esteja disponível ou não possa ser administrada com segurança.
- Nessa circunstância, misoprostol tem adequada eficácia, razoável segurança, maior conveniência e custo favorável, favorecendo o acesso e diminuindo mortalidade e morbidade maternas.
- Em tratamento de HPP, ocitocina deve ser primeiramente considerada, sendo misoprostol alternativa somente quando ocitocina não é viável.

### Referências bibliográficas

- Organização Mundial da Saúde. Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto. Geneva: WHO; 2014 [tradução permitida].
- WHO Technical Report Series 920, 2003 p. 15
- WHO Technical Report Series 933, 2005 p. 37 e p. 36
- WHO Technical Report Series 958, 2009 p. 43
- WHO Technical Report Series 965, 2011 p. 85H
- WHO Technical Report Series 985, 2014 p. 76
- WHO. Executive Summary: Report of the 20th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva: WHO; April 2015.
- Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (6): 999-1012.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066-1074.
- Vieira CS, Carvalho RC, Duarte G, Nogueira AA, Yano RK, Quintana SM. Hemorragia puerperal: qual o melhor uterotônico para profilaxia? *Femina* 2007; 35 (7): 435-441.
- Smith JM, Currie S, Cannon T, Armbruster D, Perri J. Are national policies and programs for prevention and management of postpartum hemorrhage and preeclampsia adequate? A key informant survey in 37 countries. *Glob Health Sci Pract* 2014; 2 (3): 275-284.
- Smith JM, Gubin R, Holston MM, Fullerton J, Prata N. Misoprostol for postpartum hemorrhage prevention at home birth: an integrative review of global implementation experience to date. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 44.
- Geller S, Carnahan L, Akosah E, Asare G, Agyemang R, Dickson R, Kapungu C, Owusu-Ansah L, Robinson N, Mensah-Homiah J. Community-based distribution of misoprostol to prevent postpartum haemorrhage at home births: results from operations research in rural Ghana. *BJOG* 2014; 121(3): 319-325.
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (6):1025-1041.
- Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1248-1253.
- Baskett TF, Persad VL, Clough HJ, Young DC. Misoprostol versus oxytocin for the reduction of postpartum blood loss. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97 (1): 2-5.
- Tewatia R, Rani S, Srivastav U, Makhija B. Sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in prevention of post-partum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289 (4): 739-742.
- Rajaei M, Karimi S, Shahboodaghi Z, Mahboobi H, Khorgoei T, Rajaei F. Safety and efficacy of misoprostol versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage. *J Pregnancy* 2014; 2014:713879.
- Uncu Y, Karahasan M, Uyaniklar Ö, Uncu G. Prophylactic misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19 (1):15-22.
- Jin B, Du Y, Zhang F, Zhang K, Wang L, Cui L. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015:1-8. [Epub ahead of print]
- Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, Deruelle P, Dreyfus M, Perrotin F, Goffinet F, Deneux-Tharoux C. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2015; 114 (4): 576-587.

- Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 16; 6: CD007872.
- Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Feb 13; 2: CD003249.
- Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Nguyen TN, León W, Raghavan S, Medhat I, Huynh TK, Barrera G, Blum J. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375 (9710): 210-216.
- Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, et al. Misoprostol as an Adjunct to Standard Uterotonics for Treatment of Post-Partum Haemorrhage: A Multicentre, Double-Blind Randomised Trial. *Lancet* 2010; 375:1808-1813.
- Blum J, Alfirevic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99 (Suppl 2):S202-205.
- Butwick AJ, Carvalho B, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, Nelson LM, Bateman BT. Second-line uterotonics and the risk of hemorrhage-related morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (5): 642.e1-7.
- Hofmeyr GJ, Gülmezoglu A M, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 7, 2015 Art. No. CD008982.
- Hofmeyr GJ, Fawole B, Mugerwa K, Godi NP, Blignaut Q, Mangesi L, Singata M, Brady L, Blum J. Administration of 400 µg of misoprostol to augment routine active management of the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112 (2): 98-102.
- Firouzbakht M, Kiapour A, Omidvar S. Prevention of post-partum hemorrhage by rectal Misoprostol: A randomized clinical trial. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4(1): 134-137.
- Sutherland T, Meyer C, Bishai DM, Geller S, Miller S. Community-based distribution of misoprostol for treatment or prevention of postpartum hemorrhage: cost-effectiveness, mortality, and morbidity reduction analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108 (3): 289-294.
- Bradley SE, Prata N, Young-Lin N, Bishai DM. Cost-effectiveness of misoprostol to control postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97(1): 52-56.

© 2015 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde - SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

*Elaboração, distribuição e informações:*

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil  
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.  
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.  
E-mail: comunicacaoopasbrasil@paho.org  
Internet: www.paho.org/bra

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

*Coordenação editorial:*

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

*Revisão técnica:*

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

*Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:*

All Type Assessoria Editorial Ltda.

