



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 04, pp. 55561-55565, April, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.24398.04.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

PROFILAXIA E TRATAMENTO PARA A ATONIA UTERINA: MISOPROSTOL X OCITOCINA

Arildo Riva Ribeiro¹; Greice Kelly Palmeira Campos^{2*}; Marcos Campos Pontara³; Artur de Matos Mulinari²; Vinícius Guedes Giles²; Luciana Fonseca de Moura²; Christian Pereira Sanglard²; Milena do Vale Costa²; Thiago Carvalho de Assis² and Poliana Cominote Masiolo²

¹Médico – Hospital Maternidade São Mateus (HMSM); ² Acadêmicos de Medicina – Centro Universitário do Espírito Santo (UNESC); ³ Enfermeiro – Hospital Maternidade São José (HMSJ)

ARTICLE INFO

Article History:

Received 10th January, 2022

Received in revised form

29th February, 2022

Accepted 08th March, 2022

Published online 30th April, 2022

Key Words:

Hemorragia pós-parto; Misoprostol; Ocitocina; Eficácia; Mortalidade materna.

*Corresponding author:

Greice Kelly Palmeira Campos

ABSTRACT

A hemorragia pós-parto constitui uma das principais causas de morbimortalidade materna pós-parto, sendo a atonia uterina sua principal causa. A gestão ativa da terceira fase do parto está associada com redução do risco de hemorragia pós-parto e consequentemente redução da necessidade de intervenções cirúrgicas. Objetivou-se comparar a eficácia do misoprostol em relação à ocitocina na hemorragia pós-parto. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) através do agrupamento dos seguintes descritores Ciência da Saúde (DeCS): Hemorragia pós-parto, Misoprostol, Ocitocina e Eficácia, associados ao operador booleano AND. Foram identificados 17 artigos, que após a leitura flutuante destes foram identificados 14 estudos que compuseram a seleção final, 13 da MEDLINE e 01 da LILACS. A integração dos dados resultou na frequência de dados distribuídos em uma categoria: Comparação entre os desfechos do Misoprostol X Ocitocina. Portanto, nos resta admitir que embora as principais organizações de saúde recomendem a ocitocina como uterotônico de primeira escolha, o misoprostol pode ser utilizado como alternativa para o tratamento, possuindo os mesmos benefícios. No entanto se faz necessário a realização de mais pesquisas para confirmar esses resultados e garantir cada vez mais outras opções terapêuticas que atendam as necessidades de cada território e indivíduo.

Copyright © 2022, Arildo Riva Ribeiro et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Arildo Riva Ribeiro, Greice Kelly Palmeira Campos, Marcos Campos Pontara, Artur de Matos Mulinari, Vinícius Guedes Giles, Luciana Fonseca de Moura, Christian Pereira Sanglard, Milena do Vale Costa, Thiago Carvalho de Assis and Poliana Cominote Masiolo. "Profilaxia e Tratamento para a Atonia uterina: Misoprostol x Ocitocina", *International Journal of Development Research*, 12, (04), 55561-55565.

INTRODUCTION

A gravidez e o parto envolvem risco à saúde das mulheres mesmo sem problema de saúde pré-existente, sendo eventos contribuintes de mortalidade e morbidade materna. A hemorragia pós-parto (HPP) é uma causa importante da morbidade e mortalidade materna, especialmente em países em desenvolvimento junto com hipertensão, infecção e abortos inseguros. É responsável por 25% das mortes maternas em todo o mundo (PRIYA *et al.*, 2015). A HPP é comumente definida como uma perda de sangue de 500 ml ou mais após o parto vaginal ou perda de sangue superior a 1000 ml após o parto cesáreo. Para fins clínicos, no entanto, qualquer perda de sangue suficiente para causar instabilidade também é denominada hemorragia pós-parto. Diz-se que é "Primária" quando ocorre dentro de 24 horas após a dequitação e "Secundária" quando o sangramento ocorre após 24 horas da dequitação (MUHAMMAD *et al.*, 2019; THEUNISSEN; CHINERY; PUJAR, 2018; FEBRASGO, 2020).

Os objetivos de Desenvolvimento do Milênio, estabelecidos por 189 países em 2000, tiveram a meta de reduzir as mortes maternas para três quartos em 2015. As causas da mortalidade são multifatoriais e prevenção requer uma resposta multidisciplinar. A causa mais comum de HPP é a atonia uterina que explica 70% dos casos, ruptura do útero seguida de rupturas do trato genital, e placenta retida, levando a anemia pós-natal grave e choque hemorrágico exigindo transfusões e intervenções cirúrgicas, podendo ser evitáveis pelo uso de uterotônicos (BRASIL, 2018; MUHAMMAD *et al.*, 2019). Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a gestão ativa da terceira fase de trabalho de parto para prevenir HPP. Essa gestão é composta por um pacote de três componentes ou etapas: 1) administração de um uterotônico, preferencialmente ocitocina, imediatamente após o nascimento do bebê; 2) tração controlada do cordão umbilical para liberação da placenta; e 3) massagem do fundo uterino após a dequitação da placenta (OPAS,

2018; ASMAT *et al.*, 2017; QUIBEL *et al.*, 2016; OMS, 2014). A administração de um uterotônico para a mãe imediatamente após o nascimento do bebê é identificada como a etapa mais importante. A ocitocina é o uterotônico amplamente recomendado para a prevenção da HPP, diante de sua eficácia (OPAS, 2018; THEUNISSEN; CHINERY; PUJAR, 2018). A eficácia dos uterotônicos na geração de contrações do útero é necessária para prevenir a hemorragia e pode ser prejudicada pela exposição a condições que levem a degradação do uterotônico, como por exemplo, alterações de temperatura. Em muitos países de baixa e média renda onde o acesso à rede de frio sustentável não está disponível, a eficácia da ocitocina não pode ser garantida porque é suscetível à degradação pelo calor (BRASIL, 2028; AYRES *et al.*, 2020). Outros uterotônicos incluem ergometrina / metilergometrina, misoprostol e combinações de dose fixa destes uterotônicos. A ergometrina se degrada quando exposta ao calor ou luz. O misoprostol degrada rapidamente quando exposto a umidade. Quando degradados, o nível de ingrediente ativo então é diminuído, resultando em eficácia reduzida (THEUNISSEN; CHINERY; PUJAR, 2018). A escolha dos uterotônicos no pós-parto é influenciada principalmente pela eficácia dos medicamentos; no entanto, muitos fatores adicionais devem ser considerados, incluindo potenciais eventos adversos e, configurações de recursos, relação custo-eficácia (ELBOHOTY *et al.*, 2016). Destarte, a HPP é uma complicação obstétrica que requer eficácia nas intervenções preventivas, adaptadas às diversas necessidades das mulheres e provedores em locais com poucos recursos, uma vez que estes locais configuram um quantitativo maior de desfechos maternos desfavoráveis (ASMAT *et al.*, 2017; AYRES *et al.*, 2020). O resultado da gestão da HPP depende do reconhecimento precoce e instituição imediata dos protocolos de tratamento necessários. Nesse sentido, o presente estudo teve por objetivo comparar a eficácia do misoprostol em relação à ocitocina na hemorragia pós-parto. Dessa forma levantou-se a seguinte questão norteadora: Qual a eficácia do uso da ocitocina em relação ao misoprostol na prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto?

1. Desenvolvimento

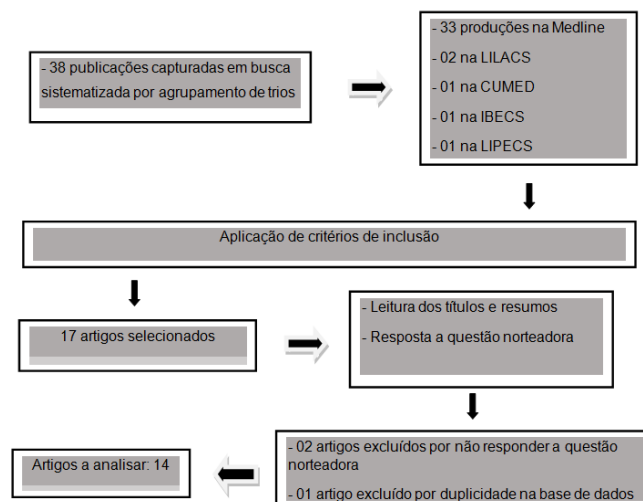
METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, descritiva com abordagem qualitativa, cuja temática foi avaliar a eficácia da ocitocina e misoprostol na hemorragia pós-parto. Foram empregados os passos sugeridos pela literatura para a realização de revisão integrativa, dividida nas seguintes etapas: estabelecimento da hipótese e objetivos; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra); definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados e a última etapa consistiu na apresentação da revisão. A questão proposta para alicerçar o presente artigo foi: Qual a eficácia do uso da ocitocina em relação ao misoprostol na prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto? Para compor a amostra foram utilizados os artigos encontrados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para maior efetividade da análise foram utilizados descritores padronizados no DeCS (Descritores da Ciência da Saúde): Hemorragia pós-parto, Misoprostol, Ocitocina e Eficácia, associados ao operador booleano AND. Os critérios de inclusão foram: artigos que se encontravam na íntegra e dentro da base de dados supracitada; no idioma português, inglês e espanhol; publicados no período compreendido entre 2011 a 2021. Os critérios de exclusão foram artigos que se encontravam fora do eixo temático, repetidos no banco de dados, dissertações, teses, resumos, que não estivessem disponíveis e que não respondessem o problema de pesquisa. Na primeira etapa, utilizando os descritores de forma individual e adicionando os filtros com os critérios de inclusão já citados, foram encontrados no banco de dados da BVS, 538.653 artigos. Seguimos utilizando o agrupamento dos descritores em dupla. Por fim, ao agrupar os quatro descritores obtivemos 17 artigos. Estes, após leitura criteriosa em resposta ao problema de pesquisa e aos critérios de exclusão, resultaram numa amostra de 14 artigos. O roteiro foi elaborado com as seguintes variáveis: Título do artigo, autores/ ano

de publicação, periódico, objetivos, métodos/tipos de pesquisa, principais conclusões. Os dados foram validados por dois pesquisadores. Como endosso de todos os itens da revisão foi utilizado o protocolo PRISMA de 27 itens de avaliação. Não houve financiamento para a pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após classificação de todo o material, os dados foram organizados, facilitando a visualização e compreensão do processo seletivo do material como apresenta o fluxograma da Figura 1.



Fonte: Elaborado pelo autor (2021)

Figura 1. Fluxograma e procedimentos utilizados para seleção dos artigos

O Quadro 1 apresenta as especificações de cada um dos artigos selecionados, sendo descrito o título de cada artigo, os nomes dos autores e ano de publicação, o periódico que o artigo foi publicado, o objetivo, o método e/ou tipo de pesquisa que foi realizado para a construção do artigo e as principais conclusões. Quatorze artigos atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. As publicações predominaram na base de dados da MEDLINE (13), seguida por LILAC (1) com apenas um artigo. Quanto ao desenho metodológico houve uma predominância nos estudos, a saber: ensaio clínico controlado (9), seguidos de revisão sistemática (3), estudo de rastreamento (1) e estudo de incidência (1). O idioma de publicação predominante foi o inglês (13) e apenas (1) artigo em espanhol. A maioria dos estudos foi publicada nos anos de 2011 a 2015, não havendo predomínio de artigos recentes, a saber: (1) artigo em 2019, (1) em 2018, (1) em 2017, (2) em 2016, (1) em 2015, (1) em 2014, (2) em 2013, (3) em 2012 e (1) em 2011. Após a revisão minuciosa dos artigos constata-se que dentre os artigos selecionados rematam sobre a comparação da eficácia do uso da ocitocina comparado ao misoprostol. Dessa forma, após análise sistemática dos artigos, deu-se por necessário a inclusão de um eixo temático: Comparação entre os desfechos do Misoprostol X Ocitocina.

Comparação entre os desfechos do Misoprostol X Ocitocina: Descoberta por Sir Henry Dale e sintetizada por Du Vigneaud, em 1953, a ocitocina é um hormônio formado por uma cadeia peptídica contendo nove aminoácidos que estimula o miométrio a se contrair ritmicamente, promove vasoconstrição das artérias em espiral e diminui o fluxo sanguíneo do útero (ASMAT *et al.*, 2017). A ocitocina (IM / IV, 10 UI) é recomendada como droga uterotônica de escolha a ser utilizada como tratamento de primeira linha para hemorragia pós-parto e não há dúvidas sobre sua eficácia para esse fim. No entanto, o uso de ocitocina tem poucas limitações, especialmente em condições de poucos recursos, onde o faltam instalações médicas e os atendentes são destreinados, além disso, a ocitocina também requer armazenamento refrigerado (2 a 8°C),

Quadro 1. Descrição das variáveis dos artigos, versão final do estudo (n= 14)

Periódico	Autor/Ano	Título do artigo	Objetivos	Métodos e tipos de pesquisa	Principais conclusões
<i>Afr Health Sci</i>	Muhamma d et al., 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.	To compare the effectiveness and safety of adjunctive rectal misoprostol with adjunctive intravenous oxytocin for the prevention of primary post-partum haemorrhage in at risk patients.	Revisão sistemática	Rectal misoprostol is as effective and safe as oxytocin when used as an adjunctive uterotonic in preventing primary post-partum haemorrhage in patients with risk factors for uterine atony after active management of third stage of labour.
<i>Reprod Health</i>	Theunissen et al., 2018	Current research on carbetocin and implications for prevention of postpartum haemorrhage.	This paper describes the current research into carbetocin and ranking of effectiveness of uterotonics that may provide important new information to assist healthcare decision makers to ensure that women receive an effective uterotonic for prevention of PPH.	Revisão sistemática	Heat stable carbetocin is being investigated as a potential alternative to oxytocin. This paper describes two current clinical trials on carbetocin and a network meta-analysis ranking of all uterotonic agents, including carbetocin, which combined may provide evidence supporting expansion of the use of the heat stable formulation of carbetocin in PPH prevention.
<i>J Coll Physicians Surg Pak</i>	Asmat et al., 2017	Effectiveness of Per Rectal Misoprostol Versus Intramuscular Oxytocin for Prevention of Primary Postpartum Haemorrhage.	To compare the effectiveness of per rectal misoprostol over oxytocin in primary postpartum haemorrhage (PPH)	Ensaio clínico controlado	Active management of 3rd stage of labour with per rectal misoprostol administration was as effective as intramuscular oxytocin. Both were equally effective to reduce PPH and the subsequent need for surgical interventions.
<i>Obstet Gynecol</i>	Quibel et al., 2016	Active Management of the Third Stage of Labor With a Combination of Oxytocin and Misoprostol to Prevent Postpartum Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial.	To evaluate the effectiveness and safety of misoprostol administered simultaneously with oxytocin as part of the active management of the third stage of labor.	Ensaio clínico controlado	Misoprostol administered with prophylactic routine oxytocin did not reduce the rate of postpartum hemorrhage risk and increased the rate of adverse events.
<i>Int J Gynaecol Obstet</i>	Elbohoty et al., 2016	Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery.	To compare the effectiveness and safety of carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following cesarean deliveries.	Estudo de rastreamento	Additional uterotonics were needed less frequently by patients treated with carbetocin. Carbetocin was comparable to oxytocin and superior to misoprostol in the prevention of uterine atony following an elective cesarean delivery.
<i>Int J Gynaecol Obstet</i>	Ugwu et al., 2016	Randomized controlled trial comparing 200µg and 400µg sublingual misoprostol for prevention of primary postpartum hemorrhage.	To compare efficacy and adverse effects of 200µg and 400µg misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage (PPH).	Revisão sistemática	Blood loss and PPH occurrence did not differ by misoprostol dose, but a 200-µg dose was associated with a reduction in adverse effects. Pan Africa Clinical Trials Registry PACTR201505001107182.
<i>Arch Gynecol Obstet</i>	Priya et al., 2015	A randomized controlled trial of sublingual misoprostol and intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage.	Hence, this study was conceived to evaluate misoprostol as a safe, effective, easily administered non-parenteral drug in the prevention of postpartum hemorrhage.	Estudo de incidência	Sublingual misoprostol is as effective as intramuscular oxytocin as a prophylactic oxytocic in the active management of third stage of labor for prevention of postpartum hemorrhage.
<i>J Pregnancy</i>	Rajaei et al., 2014	Safety and efficacy of misoprostol versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage.	The aim of this study was to compare the safety and efficacy of oxytocin and misoprostol when used in the prevention of PPH	Ensaio clínico controlado	Results from this study indicate that it may be considered as an alternative for oxytocin in low resource clinical settings. This study is registered with ClinicalTrials.
<i>Arch Gynecol Obstet</i>	Elgafor el Sharkwy, 2013	Carbetocin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage at cesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trail study.	To compare combined sublingual misoprostol plus oxytocin infusion with intravenous carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage (PPH) in patients with risk factors during cesarean section (CS).	Ensaio clínico controlado	Both sublingual misoprostol plus oxytocin infusion and intravenous carbetocin are similarly effective for the prevention of PPH in patients with risk factors during CS.
<i>Am J Obstet Gynecol</i>	Gibbins et al., 2013	Postpartum hemorrhage in the developed world: whither misoprostol?	We reviewed the literature to determine the optimal medical treatment of postpartum hemorrhage caused by uterine atony.	Ensaio clínico controlado	We conclude that in settings in which oxytocin is available, oxytocin should remain the mainstay of both prophylaxis and first-line treatment of postpartum hemorrhage caused by uterine atony. In the developed world, the use of misoprostol for postpartum hemorrhage should be infrequent.
<i>BJOG</i>	Bellad et al. 2012	Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocin: a double-blind randomised controlled trial.	Sublingual misoprostol produces a rapid peak concentration, and is more effective than oral administration. We compared the postpartum measured blood loss with 400 µg powdered sublingual misoprostol and after standard care using 10 iu intramuscular (IM) oxytocin.	Ensaio clínico controlado	Unlike other studies, this trial found sublingual misoprostol more effective than intramuscular oxytocin in reducing PPH, with only transient side effects being greater in the misoprostol group. The sublingual mode and/or powdered formulation may increase the effectiveness of misoprostol, and render it superior to injectable oxytocin for the prevention of PPH. Further research is needed to confirm these results.
<i>J Obstet Gynaecol Res</i>	Badejoko et al., 2012	Adjunctive rectal misoprostol versus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage in women at risk: a randomized controlled trial.	The aim of this study was to evaluate the efficacy of adjunctive rectal misoprostol compared to oxytocin infusion in the prevention of primary postpartum hemorrhage after routine active management of the third stage of labor in women with identifiable risk factors for uterine atony.	Ensaio clínico controlado	Rectal misoprostol is as effective as oxytocin infusion as an adjunct for prevention of postpartum hemorrhage in women with risk factors for uterine atony and is associated with a lower hematocrit drop and blood transfusion postpartum. However, shivering, pyrexia and vomiting are more frequent with misoprostol, though usually self-limited.
<i>Int J Gynaecol Obstet</i>	Chaudhuri et al., 2012	Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in low-risk women.	To compare sublingual misoprostol with intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage (PPH) in low-risk vaginal birth.	Ensaio clínico controlado	The efficacy of 400 µg of misoprostol administered sublingually was equivalent to that of 10 units of oxytocin given intramuscularly for prevention of PPH in low-risk vaginal delivery.
<i>Medisan</i>	Caveda Gil et al., 2011	Dos modalidades terapéuticas en el alumbramiento activo / Two therapeutic modalities in the active childbirth	Se utilizó un nuevo plan terapéutico para el alumbramiento activo, basado en el empleo de misoprostol por vía sublingual, con vistas a evaluar su eficacia y seguridad.	Ensaio clínico controlado	En los 2 últimos, tanto el tiempo de alumbramiento promedio como el volumen de sangrado calculado fueron menores que en el primero, de donde se concluyó que el misoprostol a las dosis y vía propuestas resultó ser más eficaz y seguro que la oxitocina.

equipamentos estéreis para seu uso rotineiro e a ausência de vias não parenterais de administração da droga, são fatores importantes que limitam seu uso em comunidades rurais por exemplo. Esses desafios anunciam a necessidade de alternativas medicamentosas com o mesmo objetivo (MUHAMMAD *et al.*, 2019; ASMAT *et al.*, 2017). Já o misoprostol é um análogo da prostaglandina E1 (PGE1) e tem ação uterotônica potente, originalmente registrado para prevenir a úlcera, também tem prosperidades para induzir contrações uterinas. É econômico, fácil de armazenar sem refrigeração e tem efeitos adversos nominais. A administração de misoprostol por via retal atraiu o interesse de pesquisadores devido à sua vantagem farmacocinética de atingir a concentração de pico sérica mais alta e por poder ser usado em situações onde os uterotônicos padrão são indisponíveis ou impossíveis de usar (ASMAT *et al.*, 2017; GIBBINS; ALBRIGHT; ROUSE, 2012). Embora o misoprostol também seja um ativo agente uterotônico que permite contração uterina dentro alguns minutos com vantagens adicionais de ser relativamente estável à temperatura ambiente, barato, rapidamente absorvido pela circulação, e não exigir muita habilidade, não está claro sua eficácia e segurança comparado a titulação de ocitocina na prevenção da HPP em mulheres em risco após gerenciamento ativo da terceira fase do parto, pois apresenta uma maior incidência registrada de tremores e piroxia devido aos efeitos esperados da prostaglandina no centro de termorregulação central (MUHAMMAD *et al.*, 2019; GIBBINS; ALBRIGHT; ROUSE, 2012).

Os efeitos colaterais mais comuns fortemente associados com misoprostol são: a temperatura superior a 38 ° C, tremores, diarreia e vômitos são raros, mas ainda assim significativamente mais comum no grupo do misoprostol (QUIBEL *et al.*, 2016; BADEJOKO *et al.*, 2012; CHAUDHURI; BISWAS; MANDAL, 2012). No entanto, a ocorrência de efeitos adversos é significativamente menor em grupos que recebem 200 µg, comparados aos que receberam 400 µg (UGWU *et al.*, 2016). Alguns estudos demonstram que o misoprostol 400-600 µg é tão eficaz quanto à ocitocina, e uma combinação de misoprostol 200 µg com ocitocina demonstrou reduzir a perda de sangue e a necessidade de uterotônicos adicionais. Outro estudo já relata que uma dose de 600 µg de misoprostol foi superior à ocitocina na prevenção de sangramento pós-parto. Outra revisão sistemática, que examinou o uso de misoprostol profilático durante cesarianas, quando comparado com a ocitocina, o misoprostol sozinho não demonstrou quaisquer melhorias significativas na prevenção de hemorragia no intra e pós operatório; no entanto, combinação misoprostol-ocitocina é mais eficaz do que a ocitocina sozinha na redução de hemorragia operatória nas cesarianas. Outros ensaios e revisões examinaram a eficácia do misoprostol durante o período pós-parto, no entanto, não consideraram superior à ocitocina na redução da perda de sangue no pós-parto (ELBOHOTY *et al.*, 2016). Em outro estudo, a incidência de HPP no grupo do misoprostol foi 19,6%, o que foi semelhante a 18,5% observado no grupo da ocitocina.

Este estudo demonstrou que não houve diferença significativa na incidência de HPP em ambos os grupos e também é comparável aos resultados de citações anteriores (MUHAMMAD *et al.*, 2019; BADEJOKO *et al.*, 2012). Também não há nenhuma diferença estatisticamente significativa, na eficiência e segurança entre o misoprostol retal e infusão de ocitocina na prevenção da HPP, após rotina de gestão da terceira fase do parto em pacientes em risco de PPH. No entanto, o misoprostol retal foi associado com febre autolimitada (MUHAMMAD *et al.*, 2019; BADEJOKO *et al.*, 2012; CHAUDHURI; BISWAS; MANDAL, 2012). Com base em estudos publicados, a combinação de ergometrina mais ocitocina, carbetocina e combinação de misoprostol mais ocitocina foram os mais eficazes na prevenção de HPP \geq 500 mL. A combinação de ergometrina mais ocitocina foi mais eficaz na prevenção de HPP \geq 1000 mL. Carbetocina teve o mais favorável perfil de efeito colateral entre as três opções principais (THEUNISSEN; CHINERY; PUJAR, 2018). Um total de 1.678 pacientes foram divididos em dois subgrupos com igual número de pacientes (839 cada). A quantidade de perda de sangue no subgrupo administrado com misoprostol foi maior que 500 mL em 123 (14,66%), enquanto 716 pacientes (85,34%) apresentaram perda sanguínea inferior a 500 mL. Já o grupo administrado com

ocitocina tinha 120 (14,31%) pacientes com perda de sangue de 500 mL, enquanto 719 (85,69%) tiveram nenhuma quantidade significativa de perda de sangue. Também não houve diferença significativa entre os dois medicamentos para prevenir PPH em relação à paridade (ASMAT *et al.*, 2017; GIBBINS; ALBRIGHT; ROUSE 2012; CHAUDHURI; BISWAS; MANDAL, 2012). O misoprostol profilático na dose de 400 microgramas, adicionado à ocitocina para o manejo ativo do terceiro estágio do parto, não reduziu a taxa de hemorragia pós-parto, hemorragia pós-parto grave ou procedimentos de segunda linha, sugerindo que o misoprostol não produzirá mais efeitos uterotônicos após uma infusão profilática de 10 unidades internacionais de ocitocina. No entanto, eventos adversos foram fortemente associados ao misoprostol (QUIBEL *et al.*, 2016). Essas descobertas destacam o papel principal da ocitocina na profilaxia e no tratamento de primeira linha da hemorragia pós-parto e a ausência de qualquer benefício adicional do misoprostol como adjuvante no tratamento para mulheres recebendo ocitocina. Apesar de o misoprostol ser útil em ambientes com serviços de saúde onde a disponibilidade de ocitocina é escassa, seu uso deve ser infrequente em países de alta renda, especialmente combinado com ocitocina. Isso é especialmente verdade uma vez que o misoprostol induz numerosos e frequentes efeitos colaterais maternos (QUIBEL *et al.*, 2016; ELGAFOR EL SHARKWY, 2013; GIBBINS; ALBRIGHT; ROUSE, 2012).

A incidência de perda de sangue de 500-1000 mL foram maiores nos pacientes tratado com misoprostol; no grupo tratado com misoprostol também demonstrou uma maior diminuição nos níveis de hemoglobina após o parto. Um paciente do grupo da ocitocina necessitou de intervenção cirúrgica adicional na forma da aplicação de sutura de B-Lynch para controle de HPP por atonia uterina; o mesmo paciente necessitou de transfusão de sangue. Um paciente no grupo do misoprostol exigiu uma transfusão de sangue, mas não exigiu mais intervenção cirúrgica. O uso de misoprostol foi associado a maiores reduções na hemoglobina, níveis comparados com as outras drogas. A incidência de sensação de calor, gosto metálico, febre e calafrios foram todos mais elevados no grupo do misoprostol (ELBOHOTY *et al.*, 2016). A ocitocina foi mais eficaz do que o misoprostol na redução da perda de sangue durante o parto cesáreo e na redução da necessidade de uterotônicos pós-operatórios; além disso, os efeitos adversos encontrados foram mais comuns com misoprostol do que com ocitocina. Em uma revisão sistemática que comparou o misoprostol sublingual com placebo ou ocitocina para reduzir quadros de PPH, de 72 estudos incluindo um total de 52 678 pacientes, geralmente, o misoprostol sublingual foi mais eficaz do que o placebo na redução da perda de sangue após o parto; no entanto, o misoprostol não era melhor do que uterotônico injetável convencional, especialmente em populações de estudo de baixo risco (ELBOHOTY *et al.*, 2016; GIBBINS; ALBRIGHT; ROUSE, 2013; CHAUDHURI; BISWAS; MANDAL, 2012).

Em outro estudo, a perda média de sangue no grupo misoprostol e grupo de ocitocina foram de 70 e 75 ml, respectivamente, e este diferença foi estatisticamente significativa. Isso mostrou que mulheres no grupo do misoprostol tiveram menos perda de sangue quando em comparação com as mulheres no grupo da ocitocina. Isso pode ser devido ao fato de que as mulheres do grupo da ocitocina tiveram bebês com peso médio ao nascer maior do que o grupo do misoprostol. Quanto à alteração mediana da hemoglobina foi de 0,5 no grupo do misoprostol e 0,6 no grupo da ocitocina (BELLAD *et al.*, 2012; CAVEDA; NÁPOLES; COUTO, 2011). Houve um caso de HPP no grupo misoprostol e 2 casos de PPH no grupo ocitocina que foram administrados clinicamente. No presente estudo, dois casos no grupo do misoprostol e três casos no grupo da ocitocina exigiram ocitócicos adicionais por causa da atonicidade uterina. Não houve necessidade de transfusão sanguínea, remoção manual de placenta ou qualquer outro procedimento para atonicidade em ambos os grupos (PRIYA *et al.*, 2015). Quanto aos efeitos adversos, de 500 casos, 23 casos em grupo misoprostol e 17 casos no grupo ocitocina tiveram efeitos. No grupo do misoprostol, 14 tiveram calafrios, que foi estatisticamente mais significativo quando comparado ao grupo da ocitocina. No grupo da ocitocina, 12 tiveram náuseas que foi

estatisticamente mais significativo quando comparado com grupo misoprostol. Outros efeitos colaterais, como vômito, diarreia e febre não foram estatisticamente significativos (PRIYA *et al.*, 2015; ELGAFOR EL SHARKWY, 2013). Quanto à quantidade de hemorragia, o estudo mostrou uma diminuição significativa em hemorragia quando o misoprostol foi usado para prevenir HPP em comparação com o tratamento com ocitocina. No entanto, não houve diferença significativa entre Hb e Ht entre os dois grupos 24 horas após o tratamento. A taxa de febre foi maior no grupo do misoprostol, mas não houve diferença significativa entre os dois grupos em calafrios e sintomas gastrointestinais (RAJAEI *et al.*, 2014). Não há indicações que apoiem o uso do misoprostol, além da ocitocina para a prevenção da hemorragia pós-parto. Apesar da disponibilidade, fácil uso e utilidade para outras indicações na gravidez, a ocitocina deve permanecer como primeira opção para profilaxia de hemorragia pós-parto em países de alta renda, e o misoprostol deve ser usado raramente para esta indicação (QUIBEL *et al.*, 2016).

Considerações Finais

Inicialmente, faz-se necessário salientar que a HPP é a maior causa de mortalidade materna no mundo, a capacidade das equipes assistenciais em prevenir, diagnosticar e instituir o manejo não cirúrgico dentro da “hora de ouro” se torna imprescindível. A gestão ativa da terceira fase do parto está associada com redução do risco de hemorragia pós-parto e consequentemente redução da necessidade de intervenções cirúrgicas. Oportuno se torna também mencionar que o lugar definitivo do misoprostol na prevenção e gestão de PPH tornou-se um assunto intensamente debatido, todavia com vários ensaios clínicos randomizados relatando resultados amplamente conflitantes. Portanto, resta admitir que embora as principais organizações de saúde recomendem a ocitocina como uterotônico de primeira escolha, o misoprostol pode ser utilizado tendo os mesmos benefícios, no entanto se faz necessário a realização de mais pesquisas para confirmar esses resultados e garantir cada vez mais outras opções terapêuticas que atendam as necessidades de cada território e indivíduo.

REFERÊNCIAS

- ASMAT, Raheela; ASHRAF, Tasneem; ASMAT, Fazila; ASMAT, Shakila; ASMAT, Nagina. Effectiveness of Per Rectal Misoprostol Versus Intramuscular Oxytocin for Prevention of Primary Postpartum Haemorrhage. *J Coll Physicians Surg Pak* ; 27(1): 13-17, 2017 Jan.
- AYRES, Lilian Fernandes Arial; SANTOS, Kareen Eduarda Alves dos; BEIRIGO, Brenda Alves; LIMA, Vanessa Douriguêto; PRADO, Mara Rúbia Maciel Cardoso do; HENRIQUES, Bruno David; PASSOS, Camila Mendes dos. Uso de uterotônicos no terceiro período do parto em uma maternidade da Zona da Mata Mineira. *Revista Mineira de Enfermagem*. Volume: 24:e-1344. 2020.
- BADEJOKO, Olusegun O; IJAROTIMI, Adebimpe O; AWOWOLE, Ibraheem O; LOTO, Olabisi M; BADEJOKO, Bolaji O; OLAIYA, Dare S; FATUSI, Adesegun O; KUTI, Oluwafemi; ORJI, Ernest O; OGUNNIYI, Solomon O. Adjunctive rectal misoprostol versus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage in women at risk: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*; 38(11): 1294-301, 2012 Nov.
- BELLAD, M B; TARA, D; GANACHARI, M S; MALLAPUR, M D; GOUDAR, S S; KODKANY, B S; SLOAN, N L; DERMAN, R. Prevention of postpartum haemorrhage with sublingual misoprostol or oxytocin: a double-blind randomised controlled trial. *BJOG* ; 119(8): 975-82; discussion 982-6, 2012 Jul.
- BRASIL. Hemorragia pós-parto. Portal de boas práticas em saúde da mulher, da criança e do adolescente. Fiocruz, 2018.
- CAVEDA GIL, Ángel Ernesto; NÁPOLES MÉNDEZ, Danilo; COUTO NÚÑEZ, Dayana. Dos modalidades terapéuticas en el alumbramiento activo / Two therapeutic modalities in the active childbirth. *Medisan*; 15(8) ago. 2011.
- CHAUDHURI, Picklu; BISWAS, Jhuma; MANDAL, Apurba. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in low-risk women. *Int J Gynaecol Obstet* ; 116(2): 138-42, 2012 Feb.
- ELBOHOTY, Ahmed E H; MOHAMMED, Walid E; SWEED, Mohamed; BAHAA Eldin, Ahmed M; NABHAN, Ashraf; ABD-EL-MAEBOUD, Karim H I. Randomized controlled trial comparing carbetocin, misoprostol, and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following an elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet*; 134(3): 324-8, 2016 Sep.
- ELGAFOR EL SHARKWY, Ibrahim Abd. Carbetocin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage at cesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trail study. *Arch Gynecol Obstet* ; 288(6): 1231-6, 2013 Dec.
- FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria. Hemorragia pós-parto: prevenção, diagnóstico e manejo não cirúrgico. Número 5 – Novembro 2020.
- GIBBINS, Karen J; ALBRIGHT, Catherine M; ROUSE, Dwight J. Postpartum hemorrhage in the developed world: whither misoprostol? *Am J Obstet Gynecol* ; 208 (3): 181-3, 2013 Mar.
- MUHAMMAD, Rafat; ISAH, Aliyu; AGIDA, Teddy; AKABA, Godwin. 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. *Afr Health Sci* ; 19(1): 1517-1524, 2019 Mar.
- OMS. Organização Mundial de Saúde. Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto. Organização Mundial da Saúde 2014.
- OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica. Brasília: OPAS; 2018.
- PRIYA, G Prema; VEENA, P; CHATURVEDULA, Latha; SUBITHA, L. A randomized controlled trial of sublingual misoprostol and intramuscular oxytocin for prevention of postpartum emorrhage. *Arch Gynecol Obstet* ; 292(6): 1231-7, 2015 Dec.
- QUIBEL, Thibaud; GHOUT, Idir; GOFFINET, François; SALOMON, Laurent J; FORT, Julie; JAVOISE, Sophie; BUSSIERES, Laurence; AEGERTER, philippe; ROZENBERG, Patrick. Active Management of the Third Stage of Labor With a Combination of Oxytocin and Misoprostol to Prevent Postpartum Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*; 128(4): 805-11, 2016 Oct.
- RAJAEI, Minoo; KARIMI, Samieh; SHAHBOODAGHI, Zohreh; MAHBOOBI, Hamidreza; KHORGOEI, Tahereh; RAJAEI, Farzam. Safety and efficacy of misoprostol versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage. *J Pregnancy* ; 2014: 713879, 2014.
- THEUNISSEN, Fiona J; CHINERY, Lester; PUJAR, Yeshita V. Current research on carbetocin and implications for prevention of postpartum haemorrhage. *Reprod Health*; 15(Suppl 1): 94, 2018 Jun 22.
- UGWU, Innocent A; OLUWASOLA, Timothy A; ENABOR, Obehi O; ANAYOCHUKWU-UGWU, Ngozi N; ADEYEMI, Abolaji B; OLAYEMI, Oladapo O. Randomized controlled trial comparing 200µg and 400µg sublingual misoprostol for prevention of primary postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*; 133(2): 173-7, 2016 May.