

HEMORRAGIA PUERPERAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Área de submissão: Ginecologia e Obstetrícia

RESUMO

Introdução: A Hemorragia Pós-Parto (HPP) é uma causa importante de morbimortalidade materna no mundo. A maioria das mortes causadas pela HPP podem ser evitadas. Esse contexto demanda uma busca por métodos de tratamentos eficazes para a HPP. Esse estudo tem como objetivo revisar artigos da literatura para obter maior informações sobre os tratamentos da HPP e suas aplicabilidades em profilaxia e terapias farmacológicas e cirúrgicas. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura, através pesquisa de descritores "postpartum hemorrhage", "puerperal hemorrhage", "postpartum hemorrhage treatment" e "postpartum hemorrhage prophylactic treatment" em plataformas de bases de dados online, na qual se optou por uma análise de teor qualitativo dos dados. Foram abordadas questões relacionadas aos fatores de risco e tratamentos mais relevantes na contemporaneidade a partir de 52 referências selecionadas para compilação de dados. **Resultados:** Os agentes uterotônicos e o ácido tranexâmico mostraram-se efetivos para o tratamento da HPP. Algumas pesquisas indicaram maior eficácia quando agentes uterotônicos combinados ou carbetocina, em comparação a ocitocina. Outros tratamentos que se mostraram efetivos foram os hemoderivados para tratar coagulopatias, e os procedimentos cirúrgicos: clampeamento de cordão umbilical, laparotomia e embolização de aorta abdominal por cateter endovenoso. **Conclusão:** Evidências sólidas mostraram alternativas mais efetivas ao tratamento da HPP com ocitocina preconizado pela OMS. Houve escassez de fortes evidências na literatura em relação a novos tratamentos efetivos para HPP devido à placenta acreta e a coagulopatias.

PALAVRAS-CHAVE: postpartum haemorrhage, pregnancy, treatment

INTRODUÇÃO

A morte materna é definida pela morte de uma mulher durante a gestação ou até 42 dias após o término da gravidez.^[1] Possui grande impacto mundial, com a estimativa de 211 mortes maternas por 100 mil nascidos vivos no mundo em 2017, o que totalizou 295 mil mortes maternas nesse ano. A condição é responsável por 9,2% das mortes entre as mulheres em idade reprodutiva.^[2] No Brasil, o número de óbitos maternos foi de 1.658 em 2018.^[3] Cerca de 3/4 das causas de morte materna mundial são devidas a causas obstétricas diretas. Dentre estas, a hemorragia é a principal, representando no mundo 27% do total de mortes maternas.^[4,5] No Brasil, foi a segunda maior causa de mortalidade materna em 2018.^[3]

A hemorragia pós-parto (HPP) é definida como a perda sanguínea maior que 500 mL após o parto vaginal ou maior que 1000 mL após parto cesariano nas primeiras 24 horas, ou qualquer perda de sangue pelo trato genital capaz de causar instabilidade hemodinâmica.^[6] A hemorragia pós parto pode ainda ser classificada em primária e secundária. A HPP primária é sangramento nas primeiras 24 horas após o parto, e a HPP secundária é hemorragia que ocorre mais de 24 horas após o parto.^[7]

A principal etiologia da hemorragia pós parto é a deficiência da contração uterina, a qual recebe o nome de atonia uterina. Em seguida, as alterações na própria placenta e em suas membranas configuram como causas importantes da HPP. Lacerações de trajeto no canal durante o parto e distúrbios de coagulação também são etiologias relevantes.^[8] Além disso, vale ressaltar que outro ponto que influencia no aparecimento da hemorragia puerperal é o tempo do trabalho de parto: quanto mais prolongado, maior a chance de desencadear o sangramento excessivo.^[9] As etiologias da Hemorragia Pós Parto (HPP) citadas acima são frequentemente esquematizadas com a Regra dos 4 T's, sendo eles: Tônus, Trauma, Tecido e Trombina.^[8]

A HPP têm grande impacto sobre a mortalidade materna^[4]. É também considerada um fator de morbidade materna severa.^[10] O aumento da morbimortalidade por hemorragia pós parto baseia-se na influência de três pilares de atendimento: uma assistência pré-natal inadequada, erros durante o trabalho de parto e manejo terapêutico pós parto de forma errônea.^[8] A maioria das mortes maternas podem ser evitadas.^[11] Por isso, esse estudo tem o objetivo de revisar a literatura sobre a Hemorragia Pós-Parto entre os anos de 2014-2021 com enfoque nos tratamentos.

METODOLOGIA

Para conduzir esta revisão foram usados os descritores de busca: "postpartum hemorrhage", "puerperal hemorrhage", "postpartum hemorrhage treatment" e "postpartum hemorrhage prophylactic treatment". Essas palavras-chave foram definidas utilizando o método PICO, no qual a população escolhida é a de pacientes acometidas por hemorragia pós parto, tendo como enfoque o tratamento.

As referências foram obtidas a partir das bases de dados online PubMed, Medline e Scielo. A busca foi realizada no período de agosto de 2021, por 3 pessoas de forma criteriosa e independente e, em seguida, os artigos pré-selecionados passaram pela análise de uma quarta pessoa. As referências foram escolhidas seguindo os seguintes critérios: pertencem a um período compreendido entre os anos 2014 e 2021, incluindo fontes internacionais e nacionais dos quais foram excluídos os que categorizam como série de casos e relatos de casos. Após

isso, foi feita a leitura do título, do resumo e dos autores, e então foi realizada a exclusão dos artigos duplicados e que não respondiam aos descritores de busca e aos critérios estabelecidos. Quarenta e duas referências apresentaram evidências relevantes e foram usadas para extração de dados. Além disso, foram adicionadas 10 referências de bases de dados organizacionais. Vale ressaltar que esta revisão busca sintetizar informações científicas e viabilizar a aplicabilidade dos resultados obtidos à prática profissional.

RESULTADOS

A gestão ativa do parto, agentes uterotônicos e ácido tranexâmico são terapias efetivas para a prevenção e o tratamento da HPP. Dos agentes uterotônicos, a eficácia quando administrado ergometrina combinado com ocitocina, carbetocina ou misoprostol combinado com ocitocina foi maior do que quando comparado com a dose de ocitocina profilática preconizada pela OMS. Ao que diz respeito aos outros uterotônicos, a carbetocina levou à menor perda sanguínea em comparação à sintometrina. O ácido tranexâmico é eficaz somente se administrado a 1 grama por via intravenosa em até 3 horas após o parto.^[12-29]

Para tratar causas de HPP relacionadas à coagulação, os hemoderivados são fundamentais, com destaque para o fibrinogênio que é o primeiro indicador a cair nas hemorragias e que pode ser repostado pelo crioprecipitado.^[30-32]

Já em relação aos procedimentos cirúrgicos, os tratamentos que se mostraram eficazes na amenização da HPP foram ecografia para casos de acretismo placentário e laparotomia associada a histerorrafia em casos de ruptura uterina e, por fim, o clampeamento de cordão umbilical.^[33,34] O uso profilático do balão de oclusão da aorta abdominal tem mostrado eficácia em cirurgias cesáreas eletivas.^[35-37]

DISCUSSÃO

1. Fatores de risco da HPP

A relevância de se conhecerem os fatores de risco para ocorrência de HPP se dá pela possibilidade de identificar gestantes com maior risco e, portanto, solicitar com antecedência hemoderivados, equipamentos para controle da HPP e equipe auxiliar, diminuindo assim a fatalidade da condição.^[38] Vale ressaltar que é importante que independente da ausência desses fatores de riscos sugeridos, haja a disponibilidade de equipe multidisciplinar para reversão de possíveis complicações durante o parto.^[30] Há várias diretrizes sobre hemorragia puerperal que classificam as gestantes em baixo, médio ou alto risco de ter a hemorragia, enquanto dividem fatores de risco entre os anteparto e intraparto.^[38-41]

A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) considera como fatores anteparto de médio risco: já ter realizado cesariana ou cirurgia uterina prévia, pré-eclâmpsia leve, hipertensão gestacional leve, superdistensão uterina, 4 ou mais partos vaginais anteriores, história pregressa de atonia uterina ou hemorragia obstétrica e obesidade materna. Já entre os fatores de alto risco estão: placenta prévia ou inserção baixa, pré-eclâmpsia grave, hematócrito menor que 30% acompanhado de outro fator de risco, quantidade de plaquetas menor que $10^5/\text{mm}^3$, coagulopatias, uso de anticoagulantes, placentação anômala e a presença de 2 ou mais fatores de médio risco. A gestante ter mais de 40 anos também é considerado um fator de risco, apesar de não ser definido pela OPAS se é de médio ou alto risco.^[30]

Outras diretrizes acrescentam também como fatores de risco a presença de miomas uterinos grandes e peso fetal maior ou igual a 4 Kg.^[39-41]

Como fatores de risco intraparto, a OPAS acrescenta corioamnionite como sendo de médio risco, enquanto, sangramento ativo à admissão e descolamento prematuro da placenta são fatores de alto risco. Também são citados outros fatores, apesar de não apresentarem estratificação: parto instrumentado, parada da progressão do polo cefálico, parto induzido, prolongamento de episiotomia, laceração vaginal de 3º ou 4º grau, trabalho de parto taquitócico e trabalho de parto prolongado.^[30]

Outro ponto que é imprescindível abordar é o acretismo placentário. O aumento da incidência de placenta acreta acompanhou o aumento de seu maior fator de risco: o parto cesáreo, que representa 55,84% dos partos no Brasil. Além disso, também está relacionada a fertilização in vitro, injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI) e após o parto de gestações multifetais.^[42, 44, 45]

Na placenta acreta, a invasão anormal das vilosidades coriônicas no miométrio impede a separação da placenta no momento do parto, e o miométrio é incapaz de se contrair para evitar hemorragia. A perda média de sangue durante um parto complicado por placenta acreta é de 2 a 5 L.^[43]

Assim, é importante que o diagnóstico ocorra antes do parto para que as gestantes sejam direcionadas para os centros de excelência. Está assente que a ecografia, desde que realizada por alguém experiente, apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade nesse diagnóstico.^[33]

2. Tratamentos da HPP

O tratamento de um útero atônico com hemorragia pode incluir várias opções para conter o sangramento na terceira fase do parto. De acordo com as recomendações da OMS, deve-se fazer a gestão ativa do parto, que consiste na administração de ocitocina, massagem uterina e controle

da tração do cordão umbilical. O agente mais importante da gestão do parto a administração dos agentes uterotônicos.^[46] Em comparação à gestão expectante, a gestão ativa teve significativo impacto na redução de perda de volume sanguíneo, uso de transfusão sanguínea e uso de uterotônicos terapêuticos.^[12,13] Essa medida, entretanto, pode causar aumento de pressão arterial diastólica materna, vômitos após o nascimento, dores pós-parto e uso de analgesia.^[13] A atonia uterina é responsável pela maioria dos casos de HPP e pode ser tratada com massagem uterina em conjunto com ocitocina, prostaglandinas e ergometrina, sendo a ocitocina o medicamento mais comumente empregado.^[29] Estudos demonstraram, entretanto, que fazer ou não a massagem uterina antes da saída da placenta teve pouco impacto em relação ao volume de sangue perdido e à necessidade de transfusão sanguínea.^[12, 15, 24]

Vale ressaltar que, de acordo com o preconizado pela OMS, o clampeamento tardio do cordão umbilical (realizado aproximadamente 1 a 3 minutos após o nascimento) é recomendado para todos os nascimentos, iniciando simultaneamente os cuidados essenciais ao recém-nascido. Este clampeamento precoce do cordão umbilical (< 1 minuto após o nascimento) não é recomendado, a menos que o neonato esteja asfixiando e precise ser transferido imediatamente para reanimação.^[46] No entanto, em relação ao volume de sangue perdido e à necessidade de transfusão sanguínea, não houve diferença entre fazer o clampeamento do cordão umbilical precoce ou tardio.^[12, 15, 24]

Caso o útero permaneça atônico e em estado de hemorragia após a intervenção farmacêutica e tentativas de estimular a contração, uma entrada mais invasiva é necessária e a paciente deve ser transferida para uma área de tratamento definitivo, como uma sala de cirurgia. Para reduzir o sangramento durante essa transferência, medidas temporárias para reduzir a perda de sangue podem ser usadas e incluem pressão externa visando compressão da aorta abdominal e compressão uterina bimanual. A compressão uterina bimanual é obtida colocando-se uma mão na vagina em forma de punho que comprime o corpo principal do útero e a outra mão através da parede abdominal, comprimindo o fundo do útero externamente.^[28]

Em situações de placenta retida (placenta não expelida espontaneamente), é recomendado o uso de ocitocina adicional (10 UI, IV/IM) em combinação com a tração controlada do cordão umbilical (TCC), em contraposição, o uso de ergometrina para a gestão de uma placenta retida não é recomendado, pois isso pode provocar contrações uterinas tetânicas que poderão atrasar a expulsão da placenta. Além disso, não devem ser utilizadas prostaglandina E2 alfa (dinoprostona ou sulprostona) na gestão da placenta retida, mas o uso de uma única dose de antibiótico (ampicilina ou cefalosporina de primeira geração) é muito recomendada quando é realizada a remoção manual da placenta.^[46]

A TCC é recomendada no parto vaginal se houverem profissionais de assistência ao parto qualificados disponíveis e estes considerarem importante pequenas reduções na perda de sangue e na duração da terceira fase do parto, não havendo essa assistência, não há recomendação. [46] Em relação ao volume de sangue perdido e à necessidade de transfusão sanguínea, não houve diferença entre fazer a gestão ativa da placenta com ou sem a tração do cordão umbilical. [12,24,15] Os medicamentos de primeira linha utilizados são a ocitocina e a ergometrina (alcalóide da cravagem). A ocitocina tem efeito de contração e retração miometrial e aumenta o tônus uterino basal; os efeitos colaterais são náusea, vômito e dor de cabeça. [29] O uso profilático de ocitocina mostrou ser significativo na redução da perda de volume sanguíneo em comparação a placebo ou a nenhum uso de uterotônico. [12,16,17] Também reduziu a necessidade de uso de uterotônicos adicionais e não demonstrou diferença em relação necessidade de transfusão sanguínea. O momento de administração ser antes ou depois da saída da placenta não apresentou diferença no volume de sangue perdido. [12, 16] Não há evidência clara entre a diferença de benefícios e riscos das vias de administração intramuscular ou endovenosa. [18]

A ergometrina é um medicamento com efeito de vasoconstrição arterial e contração miometrial, e é primeira linha de tratamento alguns países em desenvolvimento. [29] As injeções profiláticas intramuscular ou endovenosa de ergometrina são eficazes na redução de perda sanguínea e no uso de uterotônicos terapêuticos. [17,19] Os efeitos colaterais são vômitos, dor de cabeça, hipertensão, dor no peito, palpitações, bradicardia, síndrome de Raynaud e edema pulmonar. [29] Há também pressão arterial elevada e dor pós parto com necessidade de analgesia. [19]

Os medicamentos de segunda linha são o misoprostol (análogo da prostaglandina), as prostaglandinas F2 α , a carbetocina, a sintometrina e o ácido tranexâmico. Com exceção desse último, os medicamentos agem na contração miometrial. Seus efeitos colaterais são diarreia, erupção de pele, tontura e vômito, no caso do misoprostol; broncoespasmo, colapso do sistema cardiovascular, dispneia, hipertensão, vômitos e edema pulmonar no caso das prostaglandinas F2 α ; diarreia e hipotensão, no caso da carbetocina; náusea, vômito e diarreia, no caso da sintometrina. Já o ácido tranexâmico é um antifibrinolítico que evita a quebra do coágulo de sangue pré-formado e, portanto, estabiliza o coágulo; os efeitos colaterais são hipotensão, diarreia e eventos tromboembólicos. [29]

Ao que diz respeito à eficácia, o misoprostol não foi considerado eficaz após a administração de ocitocina e pode aumentar os efeitos adversos. O misoprostol se mostrou efetivo na diminuição de perda sanguínea quando comparado ao não tratamento. [17] Também diminuiu a necessidade de transfusão. Não houve diferença entre as vias de administração de misoprostol e sua eficiência na redução do sangramento. [12]

As prostaglandinas F2 α não tiveram nenhuma evidência concreta de eficácia.^[29]

A Carbetocina se mostrou efetiva na redução de perda sanguínea, de uso de uterotônicos adicionais e de necessidade de transfusão sanguínea.^[17,20] Ensaios clínicos randomizados que compararam carbetocina e sintometrina mostraram uma perda média de sangue mais baixa em mulheres que receberam carbetocina.^[29]

Quando comparado o efeito de prevenção de hemorragia dos agentes uterotônicos à ocitocina, mostraram efeito similar a combinação com ergometrina, o misoprostol e as prostaglandinas injetáveis.^[16,17] A eficácia na prevenção de hemorragia foi maior que a ocitocina para ergometrina combinado com ocitocina, e para carbetocina ou misoprostol combinado com ocitocina. Porém, a combinação da ergometrina com ocitocina apresenta maior probabilidade de vômito; e a combinação de misoprostol com ocitocina aumenta a probabilidade de vômito e de febre.^[17,21]

Com relação às divergências encontradas na literatura sobre o uso do ácido tranexâmico no tratamento terapêutico, o ensaio WOMAN (World Maternal Antifibrinolytic Trial) demonstrou que é um tratamento seguro e eficaz para hemorragia pós-parto. Quando administrado precocemente, ele reduz em um terço as mortes por sangramento. O tratamento urgente é crítico porque as mulheres com hemorragia pós-parto sangram até a morte rapidamente, e o ácido tranexâmico é mais eficaz quando administrado dentro de 3 horas após o parto, sem nenhum benefício aparente depois disso. Seguindo os resultados do ensaio WOMAN, a OMS recomenda que as mulheres com hemorragia pós-parto clinicamente diagnosticada recebam 1 grama de ácido tranexâmico por via intravenosa o mais rápido possível e não mais do que 3 horas após o parto, seguido por uma segunda dose se o sangramento continuar após 30 minutos ou reiniciar dentro de 24 horas após a primeira dose.^[47] Ele também se mostrou efetivo em relação a perda de volume sanguíneo quando comparado a placebo para parto vaginal ou cesáreo.^[22-26] Reduziu significativamente a necessidade de transfusão sanguínea e a necessidade de uso de uterotônicos adicionais.^[23-25,27] A incidência de eventos tromboembólicos não diferiu significativamente entre pessoas que fizeram uso dele e pessoas que não fizeram.^[25]

Nos casos em que houver previsão de ruptura uterina, estudos mostram que devem realizar uma laparotomia para avaliar a gravidade desta e decidir a conduta. A histerorrafia é utilizada em pacientes jovens, que desejam preservar sua fertilidade e que estão hemodinamicamente estáveis. A histerectomia é indicada em pacientes idosas, com paridade satisfatória, quando a ruptura é aumentada e anfractuosa quando há comprometimento do estado geral^[34]

O balão de oclusão da aorta abdominal é um método cirúrgico de invasão mínima que mostrou redução significativa na perda sanguínea, necessidade de transfusão sanguínea, de

histerectomia, do tempo de hospitalização e operatório em pacientes com placenta acreta.^[35] É um meio viável, seguro e eficaz para controle profilático e corretivo da hemorragia no parto cesáreo.^[36,37]

Quando relacionados a coagulopatias ou a perda excessiva de sangue, fatores de coagulação e/ou hemoderivados devem ser empregados no tratamento.^[30]

A hemotransfusão deve ser iniciada assim que se identificar o trauma hemorrágico. O protocolo de transfusão maciça deve conter uma liberação imediata de hemocomponentes, respeitando uma proporção próxima de concentrado de hemoglobinas (CH) e de plasma fresco congelado (PFC), e posteriormente plaquetas (PQT) e crioprecipitado (CRIO).^[30]

O fibrinogênio desempenha um papel central na cascata da coagulação, sendo o primeiro fator de coagulação a cair para níveis críticos em uma hemorragia. Sua reposição pode ser feita pelo CRIO, que apesar de precisar ser descongelado antes do uso, consegue elevar os níveis séricos do fibrinogênio em 10 mg/dL por unidade visando manter os níveis recomendados entre 150 a 200 mg/dL. Alguns estudos sugerem que o uso de concentrados de fibrinogênio na hemorragia obstétrica resulta na diminuição da transfusão de hemoderivados sem efeitos colaterais significantes.^[30 - 32]

Os testes viscoelásticos (tromboelastografia - TEG e tromboelastometria - ROTEM) através da análise rápida de formação e lise de coágulos, também tem capacidade de direcionar o tratamento em coagulopatias de forma mais individualizada e diminuir a quantidade de hemoderivados transfundidos.^[48] Estes testes, apesar de relacionados à diminuição de mortalidade em traumas, ainda não possuem estudos que comprovem a diminuição de mortalidade na HPP.^[50]

O “cell salvage”, que é a técnica de transfundir as próprias hemácias perdidas na hemorragia, pode preservar os estoques de doação de sangue e, em teoria, pode minimizar os riscos infecciosos, imunológicos e alérgicos de transfusões de sangue alogênico. Uma possível contaminação com líquido amniótico não parece aumentar a quantidade de embolizações, sendo a técnica, portanto, recomendada pela ACOG em casos de placenta acreta.^[43,49]

Tanto os concentrados de complexo de protrombina (PCCs), que são derivados de fatores de coagulação humanos dependentes da vitamina K (II, VII, IX, X), quanto o fator VII recombinante ativado são bastante estudados para pacientes com traumas, mas carecem de informações no tratamento da HPP e de comprovação na redução de mortalidade materna, não devendo ser usados rotineiramente e se atentando para riscos de trombose.^[51, 52]

CONCLUSÃO

Estudos relevantes evidenciaram uso de alguns uterotônicos combinados com maior redução da perda sanguínea do que a ocitocina, mas também com maior efeito colateral. Com relação ao uso do ácido tranexâmico, o estudo “Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: What, who and when” é bastante relevante ao que diz respeito à sua segurança e eficácia no tratamento terapêutico, sobretudo relacionando os resultados do estudo com o ensaio WOMAN.

Em relação aos tratamentos cirúrgicos, as fontes de evidência para o tema “acretismo placentário e seu diagnóstico precoce por ecografia” se mostraram concisas, relevantes e foram suficientes para guiar esta revisão de literatura a um resultado preciso. Já em relação aos artigos que abordaram a previsão de ruptura uterina, sua ocorrência e a necessidade de posterior laparotomia se mostraram escassos e não foram suficientes para categorizar este procedimento como primeira escolha em casos de ruptura uterina.

Nos tratamentos relacionados a coagulopatias ou perda excessiva de sangue na hemorragia puerperal, enquanto os benefícios de transfundir concentrado de hemoglobina, plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas e crioprecipitado se mostram bem consolidados, alguns estudos buscam ampliar o uso de medicamentos que são aprovados para traumas ou coagulopatias específicos: é o caso do uso de testes viscoelásticos, transfusão de concentrado de complexo de protrombina, transfusão de cell salvage e de fator VII recombinante, que precisam de mais análises aplicadas ao contexto da HPP.

REFERÊNCIAS

1. 2.28.5 Standards and reporting requirements related for maternal mortality. ICD-11 Reference guide, Part 2 [website]. Geneva: World Health Organization; 2019 [acesso em 12 ago 2021]. Disponível em: <https://icd.who.int/icd11refguide/en/index.html#2.28.5StandardsMarternalMortality|standards-and-reporting-requirements-related-for-maternal-mortality|c2-28-5>.
2. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. TabNet DataSUS [website] MS/SVS/CGIAE Sistema de Informações sobre Mortalidade SIM [acesso em 12 ago 2021] Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/mat10uf.def>, acesso em 12 Agosto 2021
4. Say L, Chou D, Gemmill A, Ozge T, Moller A, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. Lancet Glob Health 2014 Jun;2(6):e323-333.

5. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016 Oct;388(10053):1775-1812.
6. Practice Bulletin No. 183: Postpartum hemorrhage. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2017 Oct;130(4):e168-86.
7. Newsome J, Martin JG, Bercu Z, Shah J, Shekhani H, Peters G. Postpartum Hemorrhage. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 2017 Dec; 20(4):266-273
8. Macedo PC, Lopes HH. Hemorragia pós parto: um artigo de revisão. *Rev. Patologia do Tocantins*. 2018; 5(3): 59-64.
9. Álvares CS, Ramos EMFC. Hemorragia pós-parto primária: contribuições dos cuidados de enfermagem. Monografia [Graduação em Enfermagem] Faculdade de Educação e Meio Ambiente; 2019.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric Care Consensus No. 5: Severe Maternal Morbidity: Screening and Review. *Obstet Gynecol* 2016 Sep;128(3):e54-e60
11. World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2020.
12. Masuzawa Y, Kataoka Y, Fujii K, Inoue S. Prophylactic management of postpartum haemorrhage in the third stage of labour: an overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2018 Oct;7(1):156.
13. Begley CM, Gyte GML, Devane D, McGuire W, Weeks A, Biesty LM. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb;2(2):CD007412.
14. Hofmeyr GJ, Mshweshwe NT, Gülmezoglu AM. Controlled cord traction for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan;1(1):CD008020.
15. Du Y, Ye M, Zheng F. Active management of the third stage of labor with and without controlled cord traction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014 Jul; 93(7): 626-33.
16. Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Apr; 4(4): CD001808.
17. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec;12(12):CD011689.

18. Oladapo OT, Okusanya BO, Abalos E. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep;9(9):CD009332
19. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun;2018(6):CD005456.
20. Voon HY, Suharjono HN, Shafie AA, Bujang MA. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018 Jun;57(3):332-339
21. Gallos I, Williams H, Price M, Pickering K, Merriel A, Tobias A, et al. Uterotonic drugs to prevent postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019 Feb;23(9):1-356.
22. Faraoni D, Carlier C, Samama CM, Levy JH, Ducloy-Bouthors AS. Efficacy and safety of tranexamic acid administration for the prevention and/or the treatment of post-partum haemorrhage: a systematic review with meta-analysis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014 Nov;33(11):563-71.
23. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun;16(6):CD007872.
24. Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 2016 Oct;123(11):1745-52.
25. Sentilhes L, Winer N, Azria E, Sénat MV, Ray CL, Vardon D, et al. Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery. *N Engl J Med* 2018 Aug;379(8):731-742.
26. Li C, Gong Y, Dong L, Xie B, Dai Z. Is prophylactic tranexamic acid administration effective and safe for postpartum hemorrhage prevention? A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jan;96(1):e5653.
27. Heesen M, Bohmer J, Klohr S, Rossaint R, Van De Velde M, Dudenhausen JW, et al. Prophylactic tranexamic acid in parturients at low risk for post-partum haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014 Oct;58(9):1075-85.
28. Benson G. Primary post-partum haemorrhage - Causation and management. *J Perioper Pract*. 2019 Apr; 29(4):75-80.
29. Chandrarahan E, Krishna A. Diagnosis and management of postpartum haemorrhage. *BMJ*. 2017 Sep; (358): j3875.
30. Organização Pan-Americana da Saúde. Recomendações assistenciais para prevenção, diagnóstico e tratamento da hemorragia obstétrica. Brasília: OPAS; 2018.

31. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Curanteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016 Apr;20:100.
32. Matsunaga S, Takai Y, Nakamura E, Sumiko E, Ono Y, et al. The clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric haemorrhage with hypofibrinogenaemia. *Sci Rep*. 2017 Apr;7:46749.
33. Clode N. Acretismo Placentário: uma realidade que não podemos ignorar. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2019 ; 13(3): 146-147.
34. Asturizaga P, Toledo JL. Hemorragia Obstétrica. *Rev. Méd. La Paz*. 2014; 20(2): 57-68.
35. Chen L, Wang X, Wang H, Li Q, Shan N, Qi H. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019 Jan; 19(1):30.
36. Manzano-Nunez R, Escobar-Vidarte MF, Naranjo MP, Rodriguez F, Ferrada P, Casllas JD, et al. Expanding the field of acute care surgery: a systematic review of the use of resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta (REBOA) in cases of morbidly adherent placenta. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018 Aug; 44(4):519-526.
37. Ordoñez CA, Manzano-Nunez R, Parra MW, Rasmussen TE, Nieto AJ, Herrera-Escobar JP, et al. Prophylactic use of Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta in women with abnormal placentation: A Systematic Review, Meta-Analysis and Case Series. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018. May;84(5):809-818.
38. Kawakita T, Mokhtari N, Huang JC, Landy HJ. Evaluation of Risk-Assessment Tools for Severe Postpartum Hemorrhage in Women Undergoing Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol*. 2019 Dec;134(6):1308-1316.
39. ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. [website]. Risk Assesment Table: Labor & Admission and Intrapartum [acesso em 13 de agosto de 2021]. Disponível em: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/files/forms/districts/smi-ob-hemorrhage-bundle-risk-assessment-ld-admin-intrapartum.pdf>
40. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses - AWHONN [homepage na internet] Postpartum hemorrhage (PPH) risk assessment table. Disponível em: https://cdn-links.lww.com/permalink/aog/b/aog_134_6_2019_10_06_kawakita_19-1065_sdc2.pdf
41. California Maternal Quality Care Collaborative - CMQCC [homepage na internet] CMQCC Obstetrics Hemorrhage Toolkit. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:ZDH8syLyr-QJ:https://www.cmqcc.org/resource/3322/download+&cd=2&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>

42. TabNet DataSUS [website]. Nascidos vivos - Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> [acesso em 13 de agosto de 2021]
43. DeSimone RA, Leung WK, Schwartz J. Transfusion Medicine in a Multidisciplinary Approach to Morbidly Adherent Placenta: Preparing for and Preventing the Worst. *Transfus Med Rev.* 2018 Oct;32(4):244-248
44. Noguchi S, Murakoshi T, Konno H, Matsushita M, Matsumoto M. Embryo transfer is a risk factor for severe postpartum hemorrhage and blood transfusion requirement. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Mar;32(6):879-882.
45. Nyfløt LT, Sandven I, Oldereid NB, Stray-Pedersen B, Vangen S. Assisted reproductive technology and severe postpartum haemorrhage: a case-control study. *BJOG* 2017 Jul;124(8):1198-1205.
46. Organização Mundial da Saúde. Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto. Biblioteca da OMS, Genebra. WHO;2014. (OMS. Informes técnicos).
47. Brenner A, Ker K, Shakur-Still H, Roberts I. Tranexamic acid for post-partum haemorrhage: What, who and when. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Nov; (61):66-74.
48. Wikkelso A, Wetterslev J, Moller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Aug;2016(8):CD007871.
49. Kui Z, Huang, Wei H, Chao Y, Rurong W. How about “The effect of intraoperative cell salvage on allogeneic blood transfusion for patients with placenta accreta?”. *Journal Medicine.* 2018; 97(22):e10942.
50. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV. Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013; 60:263e1---25.
51. Mahmoodpoor A, Sanaie S. Management of Postpartum Hemorrhage: Fibrinogen vs. Prothrombin Complex concentrate. *IJHWR Vol. 5, No. 4, October 2017, 342–343*
52. Ghadimi K, Welsby IJ. Pro: factor concentrates are essential for hemostasis in complex cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32(1):558-564